

Aus der Kinderklinik I der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. von Harnack)

**PHARMAKOLOGISCHE IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN
IM KINDESALTER UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE
DIAGNOSTIK DER MALIGNEN HYPERTHERMIE**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karlheinz Blumberg

1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533924_0026

Aus der Kinderklinik I der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. von Harnack)

**PHARMAKOLOGISCHE IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN
IM KINDESALTER UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE
DIAGNOSTIK DER MALIGNEN HYPERTHERMIE**



Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karlheinz Blumberg

1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Referent
gez.: Prof.Dr. Mortier

gez.: Prof.Dr. Reinauer

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Purschke

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Maligne Hyperthermie: Symptomatik, Pathogenese, Diagnostik	1
1.2 Isometrisches Kontraktionsmodell an Muskelexcidaten	4
1.3 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit	6
2. MATERIAL UND METHODE	7
2.1 Muskelexcidate von neuromuskulär gesunden und kranken Kindern	7
2.2 Muskelentnahme und Präparation	11
2.3 Versuchsaufbau und Durchführung	13
2.4 Auswertung der Kontraktionskurven	18
3. ERGEBNISSE	19
4. DISKUSSION	36
5. ZUSAMMENFASSUNG	58
6. LITERATURVERZEICHNIS	62

1 EINLEITUNG

1.1 Maligne Hyperthermie: Symptomatik, Pathogenese, Diagnostik

Die maligne Hyperthermie (mH) ist eine Narkosekomplikation, ausgelöst durch Inhalationsnarkotika und depolarisierende Muskelrelaxantien bei Personen mit genetisch determinierter Prädisposition der quergestreiften Muskulatur (2,15,17,42,46,48,50,54,55,60,61,62,63,66,72,73,90,91,93,94,99,105).

Die klinische Symptomatik beginnt in ca. 75 % der Fälle mit einem Trismus und einer Rigidität der Extremitätenmuskulatur nach Succinylcholingabe (6,39,40,54,60,72). Neben der rigiden Form der mH gibt es auch eine nicht rigide Verlaufsform, die in ca. 25 % der Fälle mit mH auftritt (17,39,60,72). Weitere Symptome sind Tachykardie mit Übergang in Tachyarrhythmie, Tachypnoe, arterielle Hypertonie und später Hypotonie, vor allem Hyperpyrexie mit Körpertemperaturanstieg von 2°C pro Stunde. Der Anästhesist bemerkt die cyanotische, heiße Haut und die rasche Erwärmung des Absorberkalkes (6,8,20,84,91,105,107).

Laboruntersuchungen ergeben in dieser Phase eine kombinierte Acidose, erhöhte P-CO₂-Spannung, Hyperkaliämie, Myoglobininurie, erhöhte Serumwerte der CK, GOT, GPT, Aldolase und Werte im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie (6,8,20,83,91,105,107).

Die Inzidenz der mH wird mit 1:14000 für Kinder und 1:50000 für Erwachsene angegeben (6,15,20,39,40,60). Unbehandelt oder unerkannt muß mit einer Letalität bei der mH zwischen 60% und 70% gerechnet werden (6,8,15,39,40,46,60,61,62). Familienuntersuchungen im größeren Umfang ließen erkennen, daß die Anlage zur mH autosomal-dominant vererbt wird, Penetranz und Expressivität der Gene aber schwanken (6,14,15,17,28,32,40,61,62,63). Neben der

hereditären Form der mH gibt es auch eine spontan auftretende Verlaufsform (6,40). Weiter sind Patienten mit klinischer oder subklinischer Myopathie oder Skelettmuskelanomalien besonders betroffen (25,26,31,40,46,50,56,57,104). Zu erwähnen sind z.B.: Ptosis, Strabismus, Gaumenanomalien, Dysostosen, Patellaluxation, Schulterluxation, Kyphoskoliosen, Pes equino-varus, Hernien etc. (25,26,34,56,57,58). Die häufigsten Myopathien, wie die Muskeldystrophie, die Myositis oder die Myotonie führen offenbar nur ausnahmsweise zu einer mH-Symptomatik.

Bis heute sind die Entstehungsbedingungen der mH noch nicht vollends geklärt. Manche Autoren vermuten den primären Defekt im peripheren Nerven. Ein Denervierungsprozeß soll über abnorm trophische Faktoren des zuführenden Axons die Muskelmembran schädigen (65,66,72,102,115). Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt jedoch der primäre Defekt in den calciumspeichernden Membranen der Zelle (2,6,8,14,16,17,46,61,90,113). Unter Succinylcholin- und Halothanapplikation werden Calciumionen aus den Membranen der Zelle freigesetzt (14,17,39,60,67,73,76,111). Halothan potenziert dabei die Wirkung des Muskelrelaxans (17,27,73,76). Eine Erhöhung der myoplasmatischen Calciumionenaktivität bewirkt folgende Schritte der Pathogenese:

- die Aktivierung der Phosphorylasekinase b mit anschließendem Glykogenabbau bis zum Lactat, CO_2 und H_2O (87);
- die Aktivierung der Myosin-ATPase (30);
- die Enthemmung des Troponinkomplexes auf die Interaktion zwischen Actin und Myosin (45);
- die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung im Mitochondrium (18,37,68,69,70,96,109,112).

Die pathogenetischen Faktoren bedingen die aerobe und anaerobe Energiebereitstellung, den Anstieg des O_2 -Bedarfes, den Anstieg der CO_2 -Produktion, die massive ATP-Hydrolyse, die Entleerung der Kreatinphosphatspeicher, die Temperaturerhöhung und die Permeabilitätsänderung der Muskelmembran (8,14,17). So wird ein *circulus vitiosus* unterhalten, der zur tetanischen Kontraktur führt (Abb. 1).

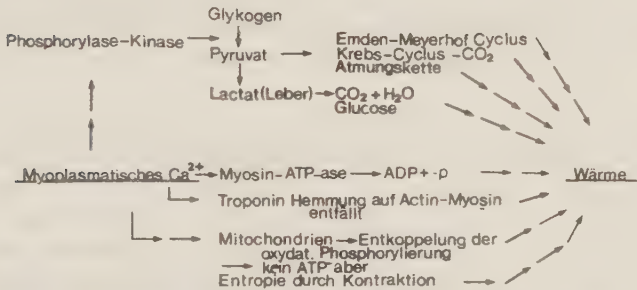


Abb. 1 Pathogeneseschema nach Bernhardt u. Schiller, 1973. Die Vermehrung des myoplasmatischen Calciums löst einen *circulus vitiosus* in der Muskelzelle aus, der zur tetanischen Kontraktur und zur Temperaturerhöhung führt.

Zur Diagnostik der Reaktionsbereitschaft zur mH werden in der Literatur folgende Methoden angegeben:

- die CK-Bestimmung im Serum (2,27,28,53,54,55,101,113)
Nur in 50 % der Fälle mit mH kann mit erhöhten CK-Werten im Serum gerechnet werden (8,17,32,34,46,53,58,62,63,75).

- das CK-Isoenzymmuster (101,114,115)

Das von Zsigmond et. al. zitierte Isoenzymmuster vom BB-Typ konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden (89).

- die Histologie, Histochemie, Elektronenmikroskopie (8,14,15,17,43,44,58,66,81,93,94,98,113)

Es gibt keine spezifischen Kriterien für die Anlage der mH, die mit einer der oben genannten Methoden erfaßt werden könnten.

- die Provokation myotoner Entladungen im EMG durch relativ hohe Dosisapplikation von Succinylcholin (50)

Dieses Verfahren birgt die Gefahr eines Herzstillstandes in sich (50,65).

1.2 Isometrisches Kontraktionsmodell an Muskelexcidaten

Da die Anlage zur mH nicht immer autosomal-dominant vererbt wird (6,40,46,61), die CK-Bestimmung nur in etwa 50 % der Fälle zuverlässig ist, die morphologischen Untersuchungsmethoden widersprüchliche Kriterien für die Diagnostik liefern und der Succinylcholintest eine zu hohe Komplikationsrate aufweist, sind vor allem pharmakologische in-vitro-Untersuchungen zur Diagnostik der mH-Anlage herangezogen worden (7,17,46,48,59,73,83,85).

Das isometrische Kontraktionsmodell an Muskelexcidaten unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung ist eine zuverlässige Methode zur Erfassung der mH-Anlage (17,60,64,73,75,76). Die Coffein-induzierten Kontrakturen dienen dabei als Modell für die Reaktionsbereitschaft der mH (14,48,60,72,92). Die Coffeinwirkung an den calcium-speichernden Membranen der Muskelzelle führt zur Erhöhung der myoplasmatischen Calciumionenaktivität (3,10,11,36,38,60,67,71,73,76,110,111). Weber und Herz (110) und auch Bianchi et. al. (10) fanden heraus, daß bei niedri-

gen Coffeinkonzentrationen Calciumionen aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt werden, bei höherer Dosis jedoch die aktive Rückresorption des Calciums ins Sarkoplasmatische Retikulum verhindert wird. Weiter wurde festgestellt, daß die Coffeinwirkung durch Halothan potenziert wird (11,17,27,71,73,102,110). Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß Halothan die Calciumrückresorption ins Sarkoplasmatische Retikulum unterbindet (11,17,27,40,73). Beide Wirkungen führen zu einer Erhöhung der myoplasmatischen Calciumionenaktivität.

Für die rigide Form der mH gelten folgende Aussagen, die aufgrund pharmakologischer in-vitro-Untersuchungen aufgestellt wurden (14,16,17,39,40,46,48,54,60,64,73,74,83):

- Muskelexcidate von Patienten mit der Reaktionsbereitschaft zur mH reagieren auf Coffeinbelastung mit höheren Kontraktionsamplituden als eine gesunde Kontrollgruppe (17,46,60,73).
- Die potenzierende Wirkung von Halothan auf die Coffein-induzierten Kontrakturen ist bei den Patienten mit der Reaktionsbereitschaft zur mH ausgeprägter als bei einer Kontrollgruppe (17,46,60,73).
- Procain und Hydantoinderivate lösen die induzierten Kontrakturen über einen membranstabilisierenden Effekt (1,11,13,33,47,48,75,86,91,111).

Mit Hilfe der Dosiswirkungskurve kann gezeigt werden, daß Patienten mit der Anlage zur mH empfindlicher auf die Pharmaka reagieren als eine Kontrollgruppe, die die Reaktionsbereitschaft zur mH nicht besitzt.

1.3 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit

Pharmakologische in-vitro-Untersuchungen sind bisher an Tieren mit der Bereitschaft zur mH (10,11,59,85,102), an erwachsenen Patienten mit der mH-Anlage (17,46,60,73), an einer Erwachsenenkontrollgruppe (17,60) und an neuromuskulär erkrankten Kindern (64) durchgeführt worden. Da bisher ein größeres Kinderkollektiv als Kontrollgruppe gegenüber Kindern mit der mH-Anlage oder neuromuskulär erkrankten Kindern in der Literatur nicht beschrieben worden ist, soll die pharmakologische in-vitro-Methode von Britt und Kalow (17,60), Moulds und Denborough (73) und auch Ellis et. al. (46) auf ein neuromuskulär gesundes Kinderkollektiv übertragen werden. Folgende Gesichtspunkte und Fragestellungen wurden dabei berücksichtigt:

1. Lassen sich Normwerte für ein Kinderkollektiv ohne Anzeichen einer neuromuskulären Erkrankung mit Coffein- bzw. Coffein-Halothan-induzierten Kontrakturen erstellen?
2. Ist eine Altersabhängigkeit der unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung gewonnenen isometrischen Kontrakturen des Kinderkollektivs feststellbar?
3. Lassen sich die altersabhängigen Normwerte der isometrisch induzierten Kontrakturen des Kinderkollektivs von den in der Literatur mit der gleichen Methode beschriebenen Normwerten neuromuskulär gesunder Erwachsener abgrenzen?
4. Können Kinder mit der Reaktionsbereitschaft zur mH mit der pharmakologischen in-vitro-Untersuchung ebenfalls erfaßt werden?

5. Können die Normwerte für die isometrisch induzierten Kontrakturen des Kinderkollektivs von denen der Erwachsenen und der Kinder mit der Anlage zur mH abgegrenzt werden?

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Muskelexcidate von neuromuskulär gesunden und kranken Kindern

Insgesamt standen 55 Muskelexcidate zur Verfügung (Abb. 2). Aus technischen Gründen konnten 14 Muskelexcidate von 8 Jungen und 6 Mädchen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. In der orthopädischen und der chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf wurden insgesamt 24 Muskelexcidate bei Operationen entnommen. Davon stammten 16 Excidate von Jungen, 6 von Mädchen und 2 von männlichen Erwachsenen. Das Alter der Kinder ohne neuromuskuläre Erkrankungen lag zwischen 0;6 und 15;0 Jahren. Die beiden Erwachsenen waren 32 und 42 Jahre alt. In der jüngsten Altersgruppe - jünger als 2 Jahre - waren 2 Jungen und 2 Mädchen, in der Altersgruppe der 2-4 Jährigen 3 Jungen und 2 Mädchen, in der Altersgruppe der 5-6 Jährigen 2 Jungen und 1 Mädchen und in der Altersgruppe der 9-14 Jährigen 9 Jungen und 1 Mädchen vertreten.

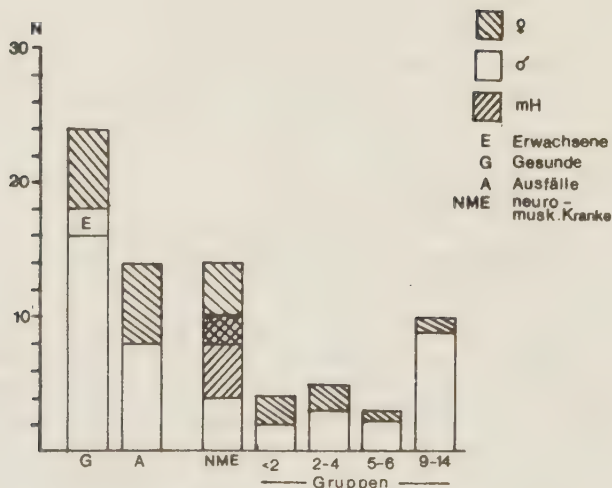


Abb. 2 Häufigkeitsverteilung (N) der Muskelexcidate. Dargestellt sind die 4 Altersgruppen, Kinder mit einer neuromuskulären Erkrankung (NME) und der Anlage zur malignen Hyperthermie (mH), aus technischen Gründen nicht auswertbare Muskeln (A) und die Anzahl aller zur Verfügung stehender Gesunder (G) als Kontrollgruppe.

In der Kinderklinik der Universität Düsseldorf wurden 14 Kinder, 8 Jungen und 6 Mädchen, im Alter von 3;0 bis 15;0 Jahren mit dem Verdacht einer neuromuskulären Erkrankung untersucht (Tab. 1).

Bei 6 Kindern, 4 Jungen und 2 Mädchen, im Alter von 9;0 bis 15;0 Jahren bestand der Verdacht zur Anlage der mH (Tab. 2). Ein Mädchen hatte bei einer Appendektomie die Symptomatik der mH entwickelt. Bei den 5 anderen Kindern waren im Rahmen einer Otopexie erhöhte CK-Werte im Serum unter der Narkoseführung aufgetreten.

Bei 3 Jungen im Alter von 9;0 bis 15;0 Jahren war die Reaktionsbereitschaft zur mH schon in einer früheren

Studie mit der gleichen Methode nachgewiesen worden. Die Muskelexcidate wurden vorwiegend aus der Bauch- und Oberschenkelmuskulatur entnommen.

Tab. 1 Anzahl der neuromuskulär erkrankten Kinder

N	Krankheit	Geschl.	Alter
1	Duchenne-Aran	m	6;0
1	Poliomyelitis acuta anterior	m	10;0
1	Neurofibromatose	w	2;8
1	Myotonia congenita	m	15;0
1	zentronukleäre Myopathie	m	9;8
1	Meningomyelozele	w	9;3
1	unspez.congenitale Myopathie	w	3;10
1	Diagnose ?	w	7;7
6	Verdacht zur mH-Anlage	w/m	9-15;0

Die Entnahme eines Muskelexcidates im Rahmen einer Operation, ohne Notwendigkeit der Abklärung einer neuromuskulären Erkrankung, ist deshalb zu vertreten, weil einerseits die Erhaltung von Normwerten für ein neuromuskulär gesundes Kinderkollektiv entscheidend ist und andererseits die Muskelentnahme dort erfolgte, wo durch die Operationstechnik eine irreversible Traumatisierung des Muskelgewebes in der Regel nicht zu vermeiden ist.

Tab. 2 Verdacht auf Vorliegen einer Anlage zur malignen Hyperthermie

Pat.	Geschl.	Alter	CK (U/L)	EMG	Histologie	Histochemie	Diagnose
1	w	9;1	182	neurogene + myopathische Veränderungen	normale Muskelfaserstrukturen mit erhöhten Kaliberschwankungen	normale Verteilung der Typ-I u. Typ-II Fasern	Anlage zur mH im in-vitro-Versuch nicht auszuschließen
2	m	9;7	48	myopathische Veränderungen	keine aktiven Zeichen einer Myopathie, aber Atrophie und Hypertrophie	normale Verteilung der Typ-I u. Typ-II Fasern, Atrophie/Hypertrophie in beiden Fasertypen	postinfektiöse Myositis
3	w	8;10	15	keine auffälligen Veränderungen	starke Kaliberschwankungen der Muskelfasern, sonst unauffällig	Kaliberschwankungen der Typ-I u. Typ-II Fasern	unspez. congenitale Myopathie
4	m	9;5	113	myopathische Veränderungen	unauffällig	normale Verteilung der Typ-I u. Typ-II Fasern	normale Muskulatur
5	m	11;2	67	myopathische Veränderungen	unauffällig, bis auf einzelne kleine, rundliche Muskelfasern	Typ-II Fasern vermehrt, aber weniger als 75 %	normale Muskulatur
6	m	9;3	29	myopathische Veränderungen	starke Kaliberschwankungen	diffus verteilte kleine Typ-II Fasern	Typ-II Faseratrophie ohne Myopathieszeichen

2.2 Muskelentnahme und Präparation

Im jeweiligen Operationsgebiet präparierten die Operateure ein Muskelbündel in Längsrichtung der Muskelfasern von ca. 3 - 4 mm Durchmesser und 15 mm Länge in Form eines Korbhenkels frei. Anschließend wurde das Muskelbündel in den großen Längsdurchmesser einer Gallenblasenfaßklemme eingespannt und aus dem Muskelverband abgetrennt. So konnte die physiologische Spannung des Muskelstückes aufrecht erhalten werden. In einer Vorpräparationskammer, die mit Human-Krebs-Ringer Lösung angefüllt war, wurde der eingeklemmte Muskel unter einem Binocularmikroskop von nekrotischem Gewebe, Fett und Bindegewebe gereinigt (Abb. 3).

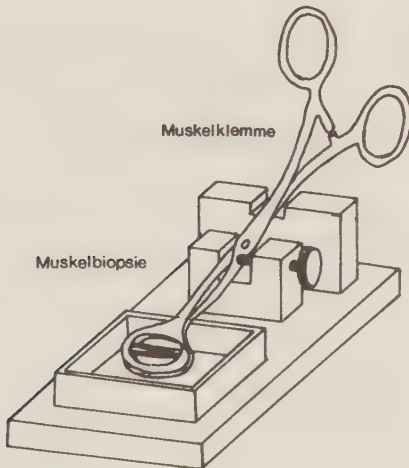


Abb. 3 Vorpräparationskammer mit eingeklemmtem Muskel-excidat

Darauf folgte die Umschlingung der Muskelenden mit feinem Draht. Zwei kleine Hkchen dienten dazu, den Muskel im vorderen Teil der Kontraktionskammer an zwei drehbaren Metallstiften aufzuhngen. Es folgte die Feinprparation des Muskels, indem er auf einen durchschnittlichen Durchmesser von 2-3 mm prpariert wurde. Die Endlnge des Muskelexcidates betrug etwa 12 mm entsprechend dem Durchmesser der Muskelzange. Nach der Feinprparation wurde der Muskel zur isometrischen Kraftmessung im hinteren Teil der Kammer mit einem Ende an der Kammerwand mit dem anderen an der Kraftmerbrhre aufgehngt (Abb. 4).

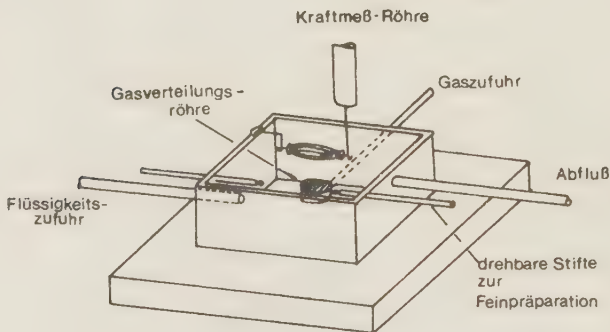


Abb. 4 Kontraktionskammer
Das Muskelstck ist zur isometrischen Kraftmessung zwischen Kammerwand und Kraftmerbrhre eingespannt.

2.3 Versuchsaufbau und Durchführung

Die isometrischen Kontraktionen unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung (Coffein rein Merk 2584, Halothan Hoechst) wurden mit einer Kraftmeßröhre (RCA transducer tube 5734) aufgenommen, in adäquate elektrische Signale umgesetzt, über ein Kraftmeßgerät (Hugo Sachs Elektronik) verstärkt und von einem Laborflachschreiber (Rikadenki TO2N1-L) aufgezeichnet (Abb. 5). Die Kontraktionskammer mit einem Volumen von 25 ml stand auf dem Mikroskoptisch eines Binocularmikroskops (Nicon) und wurde von unten beleuchtet.

Aus einem Vorratsgefäß (1000 ml Erlenmeyerkolben), das mit Human-Krebs-Ringer Lösung von 25°C und einem pH 7,4 gefüllt war, wurde die Kammer über Pfrimmerinfusionssysteme nach dem Prinzip des Steigrohres infundiert. Eine Wasserstrahlpumpe stellte ein Fließgleichgewicht in der Kammer ein; die Infusionsgeschwindigkeit betrug 80-100 Tropfen/min. Über Gasverteilungsröhren (Klees 285092) wurde die Human-Krebs-Ringer Lösung mit Carbogen durchperlt.

Die Kraftmeßröhre wurde zu Beginn und gegen Ende des Versuches so geeicht, daß eine Kontraktionsamplitude von 25 cm - entsprechend der Schreibbreite des Laborflachschreibers - einer Kraft von 10 Pond = 0,098 Newton, aufgerundet ca. 0,1 Newton (N) entsprach.*Die Papiergeschwindigkeit des Flachschreibers betrug 20 cm/h. Die Genauigkeit der Röhre, des Kraftmeßgerätes und der Trägheit des Flachschreibers konnte mit $\pm 5\%$ im Laufe der Versuche gemittelt werden. Nach der Eichung der Röhre wurde der Muskel mit zwei kleinen Häkchen zwischen Röhre und Kammerwand aufgehängt und lag somit über den beiden Platinelektroden. Die Ruhedehnung des Muskels wurde mit der Mikrometerschraube der Transducerröhre auf 1 Pond = 0,01 Newton eingestellt. Die gewünschten Coffeinlösungen von 2,4,8,16 und 32 mM wurden mit einer Analysenwaage

* Im folgenden werden Newtonwerte bis zur dritten Stelle nach dem Komma angegeben.

(Hörrle Sartorius) eingewogen und in 200 ml Erlenmeyerkolben ad 200 ml mit Human-Krebs-Ringer Lösung aufgefüllt (Tab. 3 u. 4).

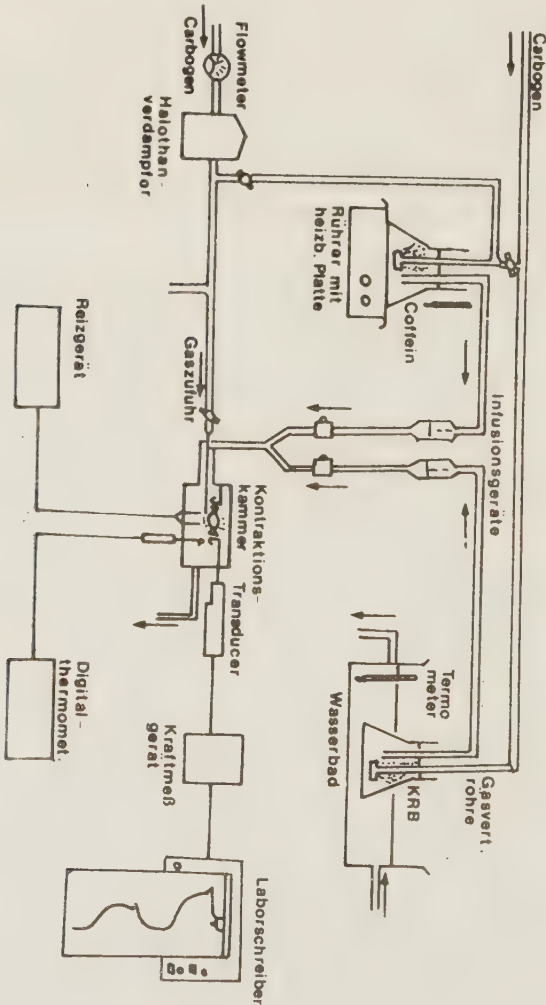


Abb. 5 Schema des Versuchsaufbaus. Isometrische Kontraktionen, ausgelöst durch Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung, werden von einem elektromechanischen Wandler aufgenommen, verstärkt und von einem Laborflächenschreiber aufgezeichnet.

Tab. 3 Zusammensetzung der Human-Krebs-Ringer Lösung

	<u>MG</u>	<u>mM</u>
NaCl	58,44	118,4
KCl	74,56	3,3
MgSO ₄	120,33	0,9
KH ₂ PO ₄	136,10	1,1
NaHCO ₃	84,01	24,9
CaCl ₂ ·6H ₂ O	219,09	2,5
Glucose	180,16	11,1

(nach Britt, 1973)

Tab. 4 Herstellung der Coffeinelösungen (MG: 194,19)

<u>mM</u>	<u>mg/200ml</u>
1,0	38,8
2,0	77,7
4,0	155,4
8,0	311,0
16,0	622,0
32,0	1244,0

Die Lösungen werden ad 200 ml Human-Krebs-Ringer eingewogen.

Ein Rührgerät (Amro stiroheater) mit heizbarer Platte durchmischte die Coffeinelösungen und stellte eine Temperatur von 25°C ein. Zur Temperaturkontrolle diente ein Temperaturmeßgerät (Aalborn Therm 3240) mit Digitalanzeige. Gasverteilungsröhren sorgten wieder für die Carbogendurchperlung der Lösungen.

Die Halothanzufuhr erfolgte mit Carbogen als Trägergas über einen Druckminderer (Dräger Pluto SF 15) und einen Halothanverdampfer (BOC Fluotek Mark 2), der auf 1 Vol% eingestellt war. Das Trägergas muß den Halothanverdampfer mit 4 L/min durchströmen, um eine 1 Vol%-ige Halothankonzentration zu erhalten.

Die elektrische Erregbarkeit des Muskels wurde mit einem Reizstromgerät (Disa Type 15E 05/07) überprüft. Eine Impulsfolge von 2 Hz, eine Impulsdauer von 1 msec und eine Stromstärke von 90 mA reichten für die Prüfung der supramaximalen Erregbarkeit des Muskels.

Die Versuchsdurchführung bestand aus zwei getrennten Durchgängen. Im ersten wurde das Muskelexcidat steigenden Coffeinkonzentrationen von 2,4,8,16 und 32 mM ausgesetzt. Im zweiten Durchgang wurde zusätzlich zu den Coffeinkonzentrationen Halothan (1 Vol%) zugeführt. Nach der Applikation der Lösungen mußte mindestens 20 min gewartet werden, um zu sehen, ob der Muskel mit einer Kontraktur antwortete. War dies nicht der Fall, wurden die Coffeinelösungen mit Human-Krebs-Ringer Lösung im Dauertropfverfahren ausgewaschen. Wenn eine Kontraktur auf die Coffein- bzw. die Coffein-Halothan-Belastung erfolgte, wurde solange mit der Auswaschphase gewartet, bis das Maximum der Kontraktionsamplitude ca. 15 min überschritten war. Darauf wurde solange mit Human-Krebs-Ringer Lösung gespült, bis der Muskel seine Ausgangsspannung wieder erreicht hatte.

Den Hauptversuchen gingen Vorversuche voraus. Es wurden die Technik der Muskelpräparation, das Befestigen des Muskels in der Kammer und der gesamte Versuchsablauf eingeübt. Gleichzeitig erfolgten Zusatzversuche mit 1%-iger Procainlösung, 50 mg Phenytoin und 75 mg Dantrolene. Außerdem konnte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Doppelversuch getestet werden; zuerst wurden die Coffein-induzierten Kontraktionen, dann die Coffein-Halothan-induzierten und zum Schluß erneut die Coffein-induzierten Kontraktionen aufgezeichnet.

Außerdem wurde versucht, bei verschiedenen Temperaturen (25°C bis 30°C) allein mit Halothanapplikation von mehr als 1 Vol% Kontraktionen auszulösen (46).

Weiter wurde die potenzierende Wirkung von Halothan studiert, indem Halothan nach Erreichen des Coffein-induzierten Kontraktionsmaximums zusätzlich in die Kammer geführt wurde. Schließlich wurde noch ein Versuch mit tetanischer Reizung durchgeführt. Mit einem Tetanus können die kontraktile Elemente des Muskelexcidates genau erfaßt werden. Ideal wäre es, die Stärke des ausgelösten Tetanus in Relation zu den erreichten pharmakologisch induzierten Kontraktionsstärken zu setzen, weil so der Vergleich der Muskelexcidate untereinander durch eine meßbare Bezugsgröße gegeben wäre. Die Gefahr, den Muskel mit einem Tetanus irreversibel zu schädigen, gestattete es nicht, für die klinische Anwendung des in-vitro Versuches die tetanische Reizung einzusetzen.

Im Verlaufe der Vorversuche stellte sich heraus, daß die ursprünglichen Plattenelektroden, zwischen denen der Muskel lag, durch Platinelektrodenstifte ersetzt werden mußten. Bei den neuen Elektroden lag der Muskelbauch direkt über den Stiften. Auf diese Weise war die elektrische Erregbarkeit des Muskels besser zu prüfen. Nach Einbau der neuen Elektroden ergab sich, daß die kleinen Muskelexcidate nach durchschnittlich 10 Stunden Versuchsdauer immer noch elektrisch erregbar waren.

2.4 Auswertung der Kontraktionskurven

Für die Auswertung der isometrischen Kontraktionskurven unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung wurden die Amplitudenmaxima in Pond bzw. in Newton (N) ausgemessen; 1 Pond entspricht ca. 0,01 Newton.

Die Amplituden wurden dann in direkte Beziehung zur jeweiligen Konzentration der Pharmaka im Sinne einer Dosiswirkungskurve gesetzt (Abb. 6).

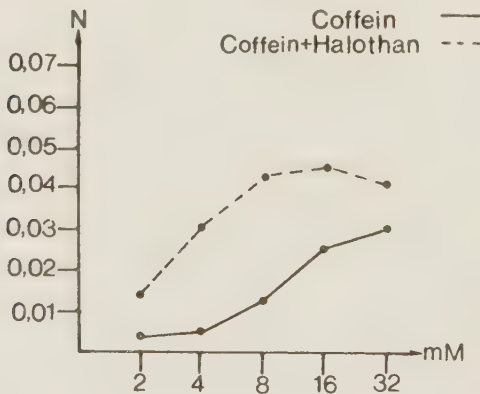


Abb. 6 Beispiel einer Dosiswirkungskurve unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung. Kraftmessung in Newton (N), Coffeinkonzentration (—) in Millimol (mM), Halothan (---) in 1 Vol%-iger Konzentration.

3. ERGEBNISSE

Die Vorversuche ergaben folgende Ergebnisse:

Die pharmakologische in-vitro-Untersuchung ist auch bei den kleinen Muskelexcidaten von Kindern möglich. Die Kontraktionskurven zeigen einen typischen Kurvenverlauf (Abb. 7).

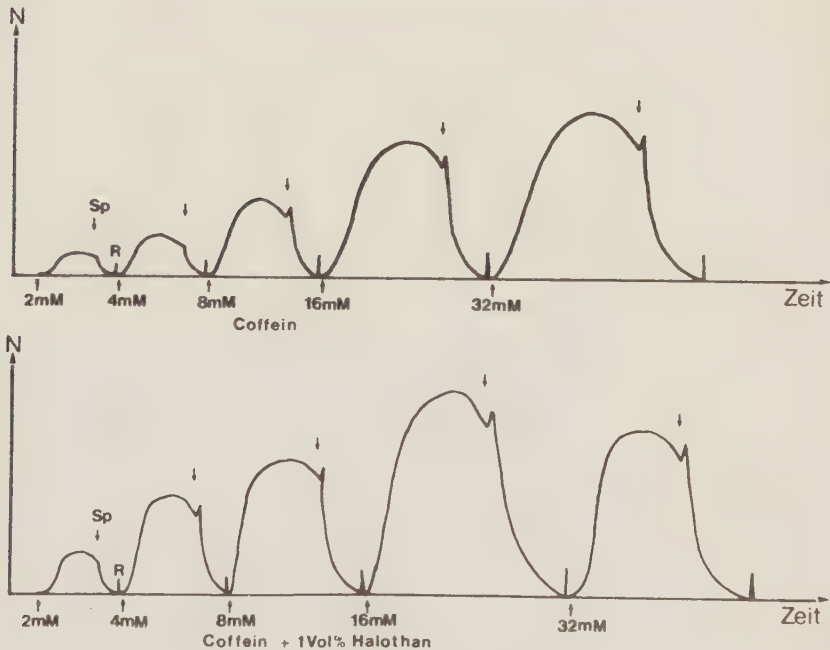


Abb. 7 Kurvenverlauf der isometrischen Kontraktionen. Der Muskel wird zuerst steigenden Coffeinkonzentrationen (oben) und dann Coffein + 1 Vol% Halothan (unten) ausgesetzt. Nach Überschreiten der Amplitudenmaxima wird mit Human-Krebs-Ringer gespült (Sp) bis der Muskel seine Ausgangsspannung erreicht hat. Zwischendurch wird der Muskel elektrisch gereizt (R).

Der Kurvenverlauf besteht aus verschiedenen Phasen: einer Latenzphase nach Coffeingabe, der Anstiegsphase, der Plateauphase nach Erreichen des Amplitudenmaximums oder einer raschen Erschlaffungsphase bei extrem hohen Amplituden, der Ausspülphase mit erneutem kleinem Kontraktionsgipfel und zum Schluß einer Erschlaffungsphase bis zum Erreichen der Ausgangsspannung (Abb. 8).

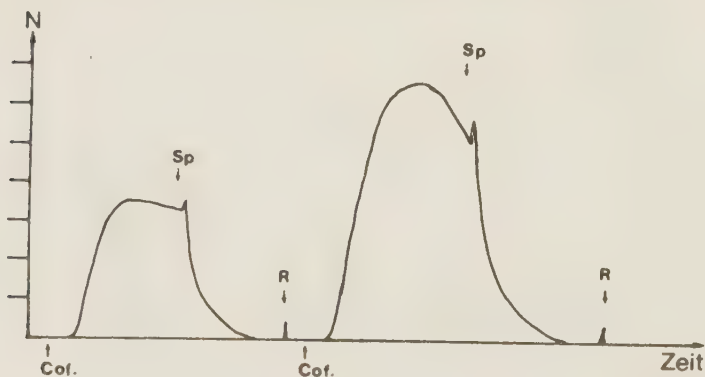


Abb. 8 Darstellung möglicher Kurvenformen. Bei niedrigen Coffeinkonzentrationen (Cof.) erreichen die Amplitudenmaxima eine Plateauphase, bei höheren Konzentrationen fällt die Spannung nach Erreichen des Amplitudenmaximums ab. Sp = Spülphase mit erneutem Kontraktionsgipfel.

Einige Kontraktionskurven zeigen besonders im hohen Amplitudenbereich eine Doppelgipflichkeit (Abb. 9).

Die Coffein-induzierten Kontraktionen sind konzentrationsabhängig und nach Human-Krebs-Ringer Spülung reversibel.

Halothanapplikation vermag die Coffeinwirkung zu verstärken, dies kann gezeigt werden, wenn Halothan dann appliziert wird, wenn eine Coffein-induzierte Amplitude ihr Maximum erreicht hat (Abb. 10).

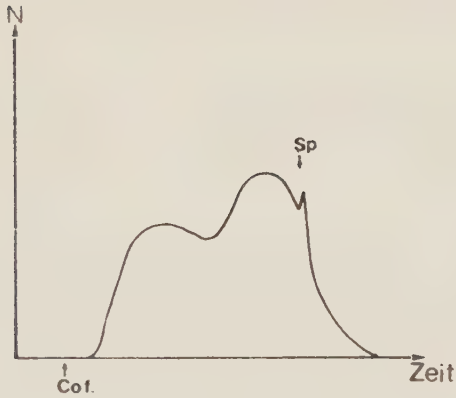


Abb. 9 Doppelgipflichkeit einer Kontraktionskurve.
Cof. = Coffeinapplikation, Sp = Spülphase mit
erneutem Kontraktionsgipfel.

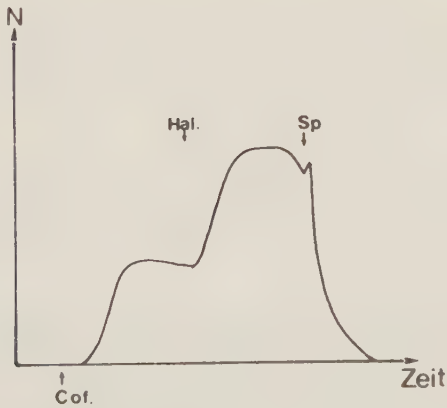


Abb. 10 Nach Erreichen des Coffein-induzierten Kontraktionsmaximums vermag zusätzliche Halothanapplikation die Coffeinwirkung zu potenzieren.
Cof. = Coffein, Hal. = Halothan, Sp = Spülphase.

Die konzentrationsabhängigen Amplitudenmaxima lassen sich in Form einer Dosiswirkungskurve niederschreiben (s. Abb. 6).

Die Coffein-Halothan-induzierten Kontrakturen erreichen bei 32 mM Coffein + 1 Vol% Halothan in der Regel niedrigere Amplitudenmaxima als bei 16 mM Coffein + 1 Vol% Halothan.

Die elektrische Stimulierbarkeit des Muskels nimmt oft gegen Ende des Versuches ab. Es wird aber auch eine bleibende Erregbarkeit des Muskels registriert.

Im Anschluß an die Coffein- und Coffein-Halothan-induzierten Kontrakturen führen nochmalige Coffeinapplikationen von 2-32 mM (Doppelversuch) zu stärkeren Kontrakturen als im ersten Testdurchgang (Abb. 11).

Halothankonzentrationen von mehr als 1 Vol% erzeugen keine Kontrakturen, auch nicht bei verschiedenen Temperaturen (25°C bis 30°C). Ohne zusätzliche Coffeinapplikation vermag Halothan keine Kontrakturen zu induzieren.

Eine 1%-ige Procainlösung hebt die isometrischen Kontrakturen auf und läßt den Muskel erschlaffen; selbst höhere Halothankonzentrationen können die Procainwirkung nicht aufheben (Abb. 12).

Hydantoinderivate - 50 mg Phenytoin und 75 mg Danrolene - vermögen in höheren Konzentrationen die isometrischen Kontrakturen zu lösen; bei Phenytoin besteht jedoch die Gefahr der Auskristallisation. Erneute Zugabe von 32 mM Coffein vermag nach der Phenytoinwirkung kaum noch eine Kontraktur auszulösen (Abb. 13 a u. b).

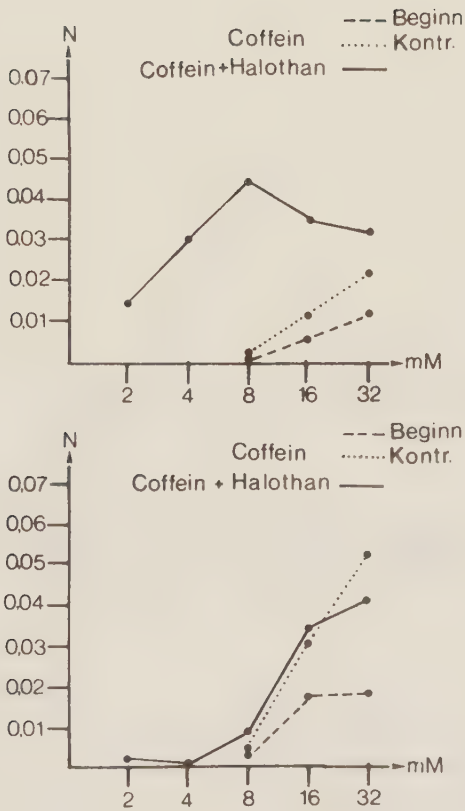


Abb. 11 Der erste Versuchsdurchgang besteht in der Coffeinapplikation (--- Beginn) bzw. Coffein + 1 Vol% Halothanzufuhr (—). Im zweiten Durchgang wird der Muskel erneut den Coffeinkonzentrationen (... Kontr.) ausgesetzt. Die Amplituden für die Coffeinkontrolle (...) liegen bei dem ersten Patienten (oben) bzw. dem zweiten Patienten (unten) bei höheren Werten als im ersten Durchgang (---).

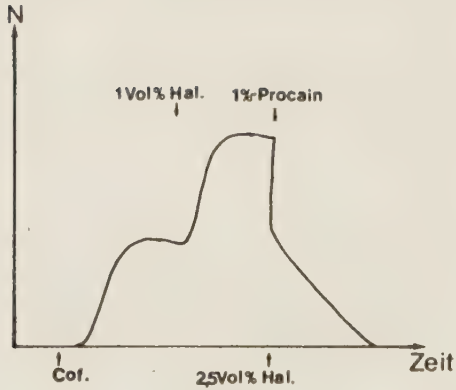


Abb. 12 Procain löst die Coffein-Halothan-induzierten Kontrakturen. Selbst höhere Halothankonzentrationen (2,5 Vol%) können die Procainwirkung nicht aufheben. Cof. = Coffein, Hal. = Halothan

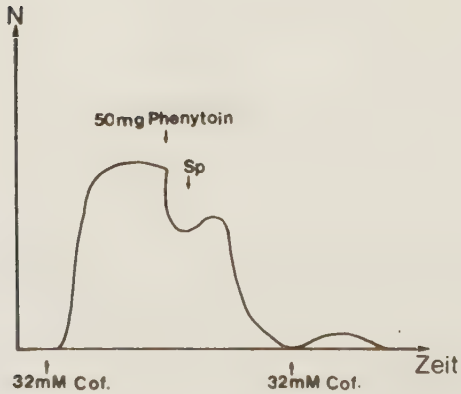


Abb. 13 a

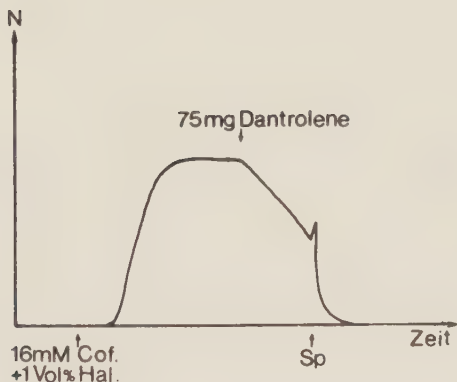


Abb. 13 b Phenytoin (Abb. 13 a) und Danrolene (Abb. 13 b) heben die induzierten isometrischen Kontraktionen auf. Die Wirkung ist jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der Procainapplikation.

Die Hauptversuche führten zu folgenden Ergebnissen:

Die Muskelexcidate reagieren bei höheren Coffeinkonzentrationen nicht mehr so empfindlich auf eine Halothanapplikation wie bei den mittleren Coffeinkonzentrationen. Zwei Muskelexcidate von Erwachsenen zeigen dieses Phänomen nicht.

Die Dosiswirkungskurve der neuromuskulär gesunden Kinder liegt in einem Streubereich zwischen 125 mp (0,001 N) bei 2 mM Coffein und 500 mp (0,005 N) bei 32 mM Coffein für die niedrigsten Kontraktionsamplituden, für die höchsten Werte zwischen 125 mp (0,001 N) bei 2 mM und 6600 mp (0,066 N) bei 16 mM Coffein (Tab. 5 und Abb. 14). Für die

Coffein-Halothan-Belastung liegen die niedrigsten Amplituden bei 225 mp (0,002 N) für 1 mM Coffein + 1 Vol% Halothan bzw. 1200 mp (0,012 N) für 32 mM Coffein + 1 Vol% Halothan und für die höchsten Amplituden entsprechend zwischen 1600 mp (0,016 N) bei 1 mM Coffein + 1 Vol% Halothan und 6500 mp (0,065 N) bei 8 mM Coffein + 1 Vol% Halothan (Tab. 5 und Abb. 14).

Das Streufeld der Coffein-Halothan-induzierten Amplituden überdeckt ganz das Feld für die Coffein-induzierten Kontraktionen.

Die Mittelwerte der Kontraktionsamplituden der Muskel-excidate neuromuskulär gesunder Kinder und ihre Standardabweichungen können der Tab. 6 entnommen werden.

Tab. 5 Streubereich der Kinderkontrollgruppe (N = Newton)

		<u>Coffein</u>						<u>Coffein + 1 Vol% Halothan</u>					
		2	4	8	16	32 mM	1	2	4	8	16	32 mM	
von	0,001	0,002	0,002	0,002	0,004	0,005	N	0,002	0,003	0,005	0,007	0,007	0,012 N
bis	0,001	0,008	0,036	0,066	0,066	0,058	N	0,016	0,039	0,066	0,065	0,064	0,056 N

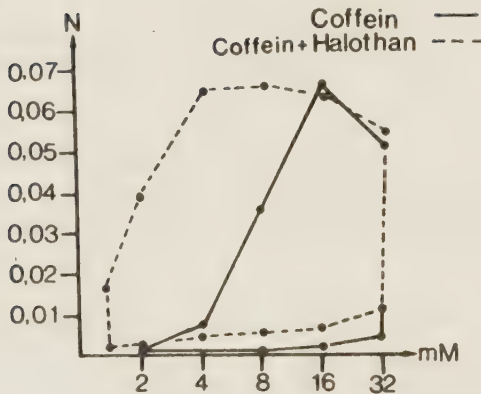


Abb. 14 Die Streubereiche der Kontraktionsamplituden unter Coffein-Belastung (—) bzw. Coffein-Halothan-Belastung (---) für die Kinderkontrollgruppe.

Die Dosiswirkungskurven der Kontraktionsamplituden unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung an den Muskeln von neuromuskulär gesunden Kindern sind für die unterschiedlichen Altersgruppen in Abb. 15 a - d dargestellt.

Die Dosiswirkungskurven der induzierten Amplituden für die vier Altersgruppen werden jeweils zu einem Streubereich zusammengefaßt (Tab. 7).

Tab. 6 Mittelwerte der pharmakologisch induzierten Kontraktionsamplituden
im Kindesalter

		<u>Coffein-induziert</u>					<u>Coffein-Halothan-induziert</u>				
	2	4	8	16	32 mM	1	2	4	8	16	32 mM
M	0,001	0,004	0,008	0,016	0,025 N	0,008	0,011	0,021	0,032	0,034	0,030 N
+2s	0,0003	0,001	0,003	0,004	0,006 N	0,002	0,003	0,007	0,008	0,006	0,004 N

M = Mittelwert

+2s = Standardabweichung

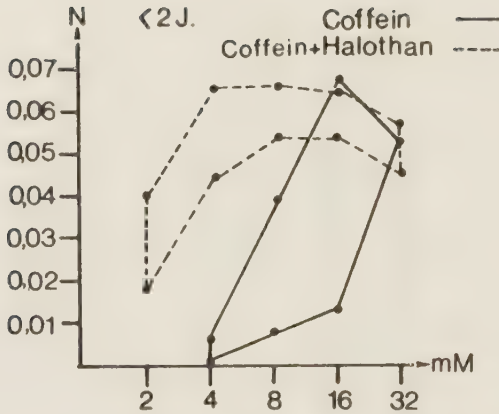


Abb. 15 a Streubereich der Amplituden für die jüngste Altersgruppe. Amplituden ausgelöst durch Coffein (—), durch Coffein + 1 Vol% Halothan (---). Die Halothanempfindlichkeit ist bei den hohen Konzentrationen herabgesetzt.

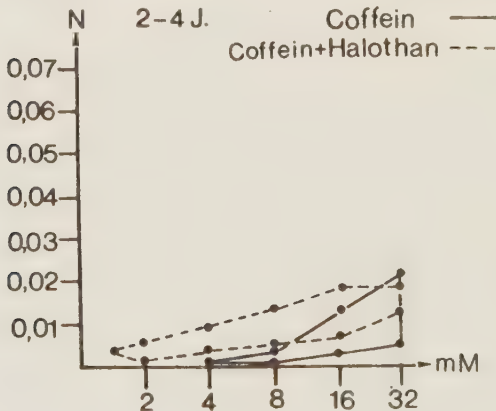


Abb. 15 b Streubereich für die Amplituden der 2-4-Jährigen. Bei 32 mM Coffein + 1 Vol% Halothan (---) werden die Amplituden niedriger. Bei 16 u. 32 mM Coffein (—) ähneln die Amplituden ungefähr denen bei Coffein-Halothan-Belastung.

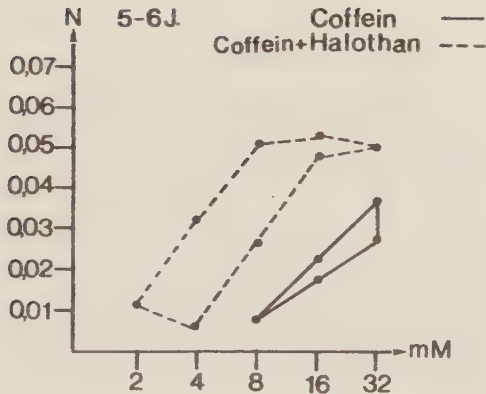


Abb. 15 c Streubereich für die Amplituden der 5-6 Jährigen. Bei hohen Coffein-Halothan-Konzentrationen (---) liegen die Amplituden nicht wesentlich höher als bei den mittleren Konzentrationen. Deutliche Trennung gegenüber dem Streubereich der Coffein-induzierten Amplituden (—).

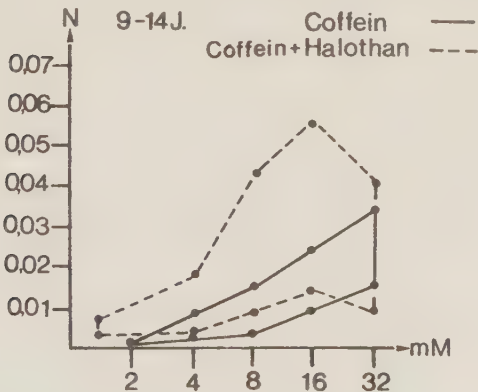


Abb. 15 d Streubereich für die Amplituden der 9-14 Jährigen. Das Feld für die Coffein-Halothan-induzierten Kontraktionen (---) überdeckt fast ganz den Bereich der Coffein-induzierten Kontraktionen (—).

Tab. 7 Streubereich der vier Altersgruppen im Kindesalter (N = Newton)

Gruppe	<u>Coffein</u>				<u>Coffein + 1 Vol% Haloethan</u>							
	2	4	8	16	32 mM	1	2	4	8	16	32	nM
<2J	von	-	0,002	0,007	0,013	0,058 N	-	0,017	0,044	0,054	0,053	0,045 N
	bis	-	0,005	0,036	0,066	- N	-	0,039	0,066	0,065	0,064	0,056 N
2-4 J	von	-	0,002	0,002	0,004	0,005 N	0,002	0,003	0,005	0,007	0,007	0,012 N
	bis	-	-	0,003	0,013	0,021 N	-	0,006	0,010	0,014	0,014	0,018 N
5-6 J	von	-	-	0,008	0,018	0,027 N	-	0,011	0,005	0,025	0,047	0,050 N
	bis	-	-	-	0,023	0,037 N	-	-	0,033	0,051	0,052	- N
9-14 J	von	0,001	0,003	0,004	0,010	0,016 N	0,002	0,004	0,004	0,009	0,014	0,012 N
	bis	-	0,008	0,015	0,025	0,034 N	0,007	0,011	0,016	0,042	0,056	0,040 N

Die Mittelwerte der Amplituden der vier Altersgruppen können nur als Tendenz angesehen werden, da der geringe Stichprobenumfang eine statistisch gesicherte Aussage nicht gestattet; deshalb wird auch auf die Berechnung der Standardabweichung verzichtet. Die Mittelwerte lassen aber eine Tendenz der Empfindlichkeitsunterschiede der vier Altersgruppen erkennen (Abb. 16):

Die Muskelexcidate der jüngsten Altersgruppe reagieren sehr stark auf die Applikation beider Pharmaka; danach kommt die Gruppe der 5-6 jährigen Kinder, gefolgt von den 9-14 jährigen; die Muskelexcidate der 2-4 jährigen weisen im in-vitro-Versuch die niedrigsten Amplituden auf.

Bei 6 Kindern mit dem Verdacht zur Anlage der mH sind die Kontraktionsamplituden in Tab. 8 zusammengefaßt. Bei einem Mädchen (Pat. 1 in Tab. 8) fallen die extrem hohen Amplituden unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung auf. Es werden bei 32 mM Coffein Kontraktionsamplituden über 10.000 mp (0,1 N) erreicht. Unter zusätzlicher Halothanapplikation erreichen die Amplituden schon bei 4 mM Coffein + 1 Vol% Halothan Werte von 6300 mp (0,063 N), bei 16 mM Coffein + 1 Vol% Halothan 10.100 mp (0,101 N). Die Dosiswirkungskurven der 5 übrigen Kinder liegen bei weit niedrigeren Amplitudenmaxima, die 4000 mp (0,040 N) nicht überschreiten (Tab. 8).

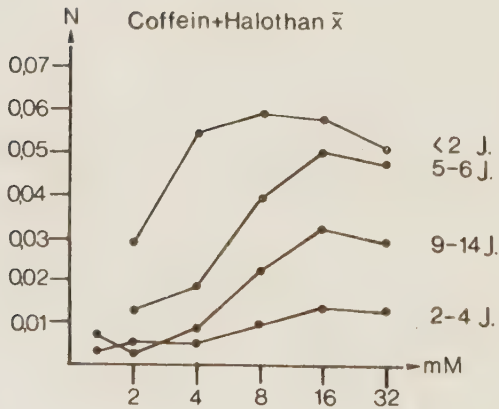
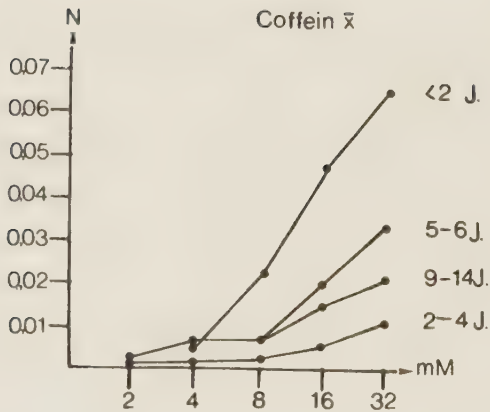


Abb. 16 Die Mittelwerte der Kontraktionsamplituden lassen die Tendenz der Empfindlichkeitsunterschiede der vier Altersgruppen erkennen. Im oberen Bild sind die Mittelwerte der Amplitudenmaxima unter Coffein-Belastung (Coffein $\bar{x}$) und im unteren Bild für die Coffein-Halothan-Belastung (Coffein-Halothan $\bar{x}$) dargestellt.

Tab. 8 Amplituden der Kinder mit dem Verdacht der Anlage zur malignen Hyperthermie

		<u>Coffein</u>						<u>Coffein + 1 Vol% Halothan</u>					
Pat.	Geschl.	Alter	2	4	8	16	32 mM	1	2	4	8	16	32 mM
1	w	9;1	-	0,001	0,009	0,041	0,100 N	0,007	0,009	0,063	0,098	0,101	0,090 N
2	m	9;7	-	-	0,001	0,012	0,030 N	0,002	0,001	0,005	0,017	0,029	0,035 N
3	w	8;10	-	-	-	0,012	0,022 N	-	-	-	0,003	0,013	0,025 N
4	m	9;5	-	-	0,003	0,023	0,036 N	-	-	0,002	0,009	0,028	0,029 N
5	m	11;2	-	-	0,009	0,009	0,017 N	-	0,003	-	-	0,004	0,020 N
6	m	9;3	-	0,001	0,002	0,008	0,022 N	-	0,002	0,004	0,007	0,016	0,025 N

4. DISKUSSION

Die pharmakologische in-vitro-Untersuchung an Muskelexcidaten unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung wird als eine zuverlässige Methode zur Erkennung der gefährdeten Narkosekomplikation - der malignen Hyperthermie (mH)-beschrieben (14,17,49,60,72,73,76).

Auch bei den kleinen Muskelexcidaten neuromuskulär gesunder Kinder und Kinder mit der Reaktionsbereitschaft zur mH ist das isometrische Kontraktionsmodell zur Diagnostik und Differentialdiagnostik geeignet, wie die Ergebnisse zeigen.

Obwohl die morphologische Einheit der Muskulatur durch die Entnahmetechnik und die weitere Präparation zerstört ist, können reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden. Die dosisabhängigen reversiblen Kontrakturen unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung zusammen mit der elektrischen Stimulierbarkeit des Muskels sprechen für eine zumindest teilweise intakte funktionelle Einheit der Muskulatur (77).

Hinsichtlich der Methode von Britt und Kalow (17,60) und auch Denborough (73) ist zu vermerken, daß diese Autoren mit größeren Muskelexcidaten arbeiteten; die Muskelexcidate der hier untersuchten Kinder haben nur eine Länge von 12 mm und einen Durchmesser von 2-3 mm. Dies könnte ein Grund dafür sein, daß die Coffein-Halothan-induzierten Kontrakturen bei höheren Coffeinkonzentrationen nicht mehr die hohen Amplituden erreichen wie bei den mittleren Konzentrationen.

Die Ruhedehnung des Muskels wird nicht - entgegen den Angaben der Literatur - mit 0,5 p (0,005 N), sondern mit 1,0 p (0,01 N) eingestellt (17,60). Bei dieser Ruhedehnung können mit der hier zitierten Methode die höchsten Amplituden erreicht werden (73).

Die Fehlerbreite der Kraftmeßröhre von +5% gestattet es nicht, bei niedrigeren Coffeinkonzentrationen als 2 mM

zu arbeiten. Höhere Konzentrationen als 32 mM Coffein werden ebenfalls nicht eingesetzt, weil mit keiner Zunahme der Amplituden gerechnet werden kann.

Bei höheren Halothankonzentrationen von mehr als 1 Vol% können mit unserer Methode im Gegensatz zu den Versuchen von Ellis ohne zusätzliche Coffeinapplikation keine Kontraktionen ausgelöst werden (46). Ellis arbeitete nur mit Halothan und einer Temperatur der Lösung von 37°C. Auch bei höheren Temperaturen als 25°C können die Versuche von Ellis nicht mit unserer Methode reproduziert werden. Bei höheren Halothankonzentrationen muß allerdings auch mit einer toxischen Komponente des Narkotikums gerechnet werden, die den Muskel irreversibel schädigt.

Die erhaltenen Kontraktionen können grundsätzlich durch folgende Faktoren wesentlich beeinflusst werden:

Einmal durch Entnahme von Muskelgewebe aus verschiedenen Muskelgruppen mit verschiedenen Fasertypen und zum anderen durch die qualitativ unterschiedliche Beschaffenheit der relativ konstant großen und dicken Muskelbündel. Anzustreben wären hinreichende Kontrollwerte aus nur einem Muskel mit bekannter Faserzusammensetzung, z.B. aus dem Vastus lateralis oder dem Rectus femoris. In diesen Muskeln ist die Zusammensetzung der Fasertypen I und II im gleichen Verhältnis anzutreffen (103). Unter ethischem Gesichtspunkt kann ein größeres Zahlenmaterial aber nur langsam zusammengetragen werden.

Die Kraftausrechnung der Kontraktionskurven kann nach zwei Methoden erfolgen. Entweder wird die Kraft der Muskelkontraktur in N/cm² angegeben oder aber der Muskel wird auf einheitliche Maße präpariert; beide Methoden sind mit einem großen Fehler behaftet. Einfacher für die klinische Untersuchung ist es, den Muskel auf die angegebenen Maße zu präparieren.

Eine exaktere Methode zur Erfassung der kontraktile Elemente ist der ausgelöste Tetanus. Die Kontraktionsamplituden können dann in Relation zum Tetanus gesetzt

werden. Somit wäre ein Vergleich der Muskelexcidate unterschiedlicher Faserzusammensetzung hinsichtlich einer meßbaren Bezugsgröße gegeben. Die Gefahr eines vollständigen Tetanus, den Muskel irreversibel zu schädigen, macht seine Anwendung in der Klinik riskant, da Re-Biopsien notwendig würden.

Im Kurvenverlauf fallen folgende Einzelheiten auf: der Kontraktionsgipfel in der Human-Krebs-Ringer Spülphase, die Plateauphase nach Erreichen des Amplitudenmaximums sowie der schnelle Abfall des Kontraktionsmaximums bei hohen Amplituden, die Ermüdungserscheinung bei hohen Konzentrationen und die Doppelgipflichkeit bei hohen Amplitudenmaxima.

Der Kontraktionsgipfel der Spülphase könnte durch zwei Phänomene erklärt werden:

1. In der Spülphase diffundieren Calciumionen der Human-Krebs-Ringer Lösung durch die noch erhöht permeable Membran des Muskels in die Zelle, weil noch eine Coffeinrestwirkung vorhanden ist.
2. Eine mögliche toxische Komponente der Coffeinelösung bei höheren Konzentrationen wird zu Beginn der Spülphase durch einen Verdünnungseffekt aufgehoben.

Normalerweise müßten die Kontraktionsamplituden nach Erreichen ihres konzentrationsabhängigen Maximums ein steady state (Plateauphase) erreichen, das so lange bestehen bleibt, wie die Wirkung des Pharmakon anhält. In einigen Fällen, besonders bei hohen Konzentrationen der Pharmaka und hohen Amplituden, wird ein schneller Abfall der Amplituden registriert; eine toxische Komponente bei der Pharmaka in hohen Konzentrationen könnte dafür verantwortlich sein. Eine toxische Wirkung beider Pharmaka vermag auch das Phänomen der "Ermüdung" zu erklären (64). Bei 32 mM Coffein + 1 Vol% Halothan erreicht der Muskel oft nicht mehr so hohe Amplituden wie bei den mittleren

Konzentrationen. Dieses Phänomen ist auch bei den Muskel-excidaten von neuromuskulär erkrankten Kindern durchweg zu finden (64). In der Literatur ist diese "Ermüdungserscheinung" nicht beschrieben worden (17,60,73). Auch zwei eigens untersuchte Muskelexcidate von neuromuskulär gesunden Erwachsenen reagieren nicht mit dem Ermüdungsphänomen. Die Doppelversuchsstudie mit Coffein, Coffein + 1 Vol% Halothan und erneuter Coffeinapplikation zeigt, daß es sich offenbar nicht um eine echte "Ermüdung" handelt. Bei der Coffeinkontrollgabe nach dem regulären Versuchsdurchlauf werden höhere Kontraktionen induziert als im ersten Durchgang. Dies kann dadurch erklärt werden, daß Halothan als lipophile Substanz die Permeabilität der Muskelmembran für Calciumionen sensibilisiert. Die Autoren Innes und Strømme konnten den Einfluß von Halothan und Muskelrelaxantien auf die Permeabilität der Membran durch erhöhte CK-Werte im Serum belegen (52).

Die Zusammensetzung der Human-Krebs-Ringer Lösung nach Britt enthält 2,5 mM CaCl_2 /l (Tab. 4 vorne). Manche Autoren arbeiten mit calciumfreier Lösung, um eine Wechselwirkung der Ionenaktivität zwischen Muskel und Lösung zu vermeiden (38). In Übereinstimmung mit Britt, Kalow (17, 60), Moulds und Denborough (73) wurde ebenfalls mit calciumangereicherter Human-Krebs-Ringer Lösung gearbeitet. Die Bedingungen in vivo lassen eine Wechselwirkung der Ionenaktivität zwischen dem Intracellularraum und dem Extracellularraum nicht ausschließen. Im Kontraktionsversuch läßt sich diese Wechselwirkung in Form der Doppelgipflichkeit der Kurven annehmen (38,73). Moulds und Denborough erklärten dieses Phänomen damit, daß der erste Kontraktionsgipfel durch die intraplasmatische Calciumfreisetzung aus den calciumspeichernden Membranen unter Coffein-Belastung entsteht, während der zweite höhere Gipfel durch die Permeabilitätssteigerung des Plasmamembrans durch Coffein zu erklären ist: extracelluläres Calcium kann die Membran per diffusionem passieren (73).

Die Erhöhung der myoplasmatischen Calciumionenaktivität, die bei der Pathogenese der mH offenbar die entscheidende Rolle spielt, dürfte auch bei der pharmakologischen in-vitro-Untersuchung neuromuskulär gesunder Kinder Gültigkeit haben. Die dosisabhängigen reversiblen Kontraktionen unter Coffein-Belastung und die potenzierende Halothanwirkung belegen diese Aussage. Unter Coffein- bzw. Coffein-Halothanapplikation im in-vitro-Modell kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung der myoplasmatischen Calciumionenaktivität, die dann über eine Enthemmung des Tropoinkomplexes auf die Actin-Myosin-Interaktion (45,79) und eine Aktivierung der Myosin-ATPase (30,79) eine Kontraktion auslöst. Bei neuromuskulär gesunden Kindern mit intakten Calciummembranen kommt es unter der Applikation der Pharmaka jedoch nicht zur Stoffwechselentgleisung und Auslösung hoher Kontraktionsamplituden, wie sie bei Patienten mit der Anlage zur mH beobachtet worden sind. Hierfür können die Ergebnisse verschiedener Autoren über die Regulierung der plasmatischen Calciumionenaktivität für die normale Muskelreaktion angegeben werden (22,69): Die intakte Membran des Muskels und anderer Gewebe ist in der Lage, durch einen aktiven Prozeß die intraplasmatische Calciumionenaktivität zu regulieren. Die Mitochondrienmembran vermag überflüssige Calciumionen aktiv in Form unlöslicher Salze zu speichern (4,5,12,23,51,95, 97).

Die Procain- und Hydantoinwirkung auf die induzierten Kontraktionen kann ebenfalls bestätigt werden (1,11,13, 33,47,48,75,86,91,111). Beide Pharmaka stabilisieren die calciumspeichernden Membranen, so daß die kritische Calciumionenaktivität zur Auslösung einer Kontraktur nicht mehr zur Verfügung steht.

Der Normbereich für die pharmakologisch induzierten Kontraktionen der Kinderkontrollgruppe ist größer als der

der Erwachsenenkontrollgruppe nach Britt et.al. 1973 (Abb. 17 a u. b). Die entsprechenden Bereiche für die Amplitudenmaxima der Erwachsenen werden von denen der neuromuskulär gesunden Kinder völlig überdeckt und nach beiden Seiten überschritten. Die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen der Kontraktionsamplituden für die Kinder liegen jedoch im Streubereich der Erwachsenenwerte (Abb. 18 a u. b). Obwohl für den Einzelversuch der induzierten Kontrakturen die Halothanzufuhr die Coffeinwirkung potenziert, zeigen doch die Streubereiche für Coffein und Coffein-Halothan der gesunden Kinder im Vergleich zu den Erwachsenen im Mittel eine weniger ausgeprägte Halothanempfindlichkeit.

Eine Altersabhängigkeit der pharmakologisch induzierten Kontrakturen neuromuskulär gesunder Kinder ist festzustellen:

Die Muskelexcitate der jüngsten Altersgruppe reagieren auf beide Pharmaka mit den höchsten Kontraktionsamplituden; weniger stark reagieren die Muskelexcitate der 5-6 jährigen Kinder, gefolgt von denen der 9-14 jährigen. Die niedrigsten Kontraktionsamplituden weisen die 2-4 jährigen Kinder auf. -

Die Autoren W. Mortier und D. Karch konnten eine ähnliche Alterseinteilung eines gesunden Kinderkollektivs in Serienstimulationstesten des N. Ulnaris nachweisen (82). Obwohl von Dubowitz und anderen Autoren gezeigt wurde, daß die Muskulatur zum Zeitpunkt der Geburt histochemisch voll ausgereift ist (24,29), vermutete Toop, daß die Entwicklung der Muskulatur hinsichtlich der Myofibrillenstruktur und der Enzymaktivitäten bei der Geburt noch nicht die Erwachsenenform erreicht hat (106). Es bestehen interindividuelle Unterschiede im Differenzierungsgrad der Muskulatur, die vom Reifegrad des Neugeborenen abhängen (9,100).

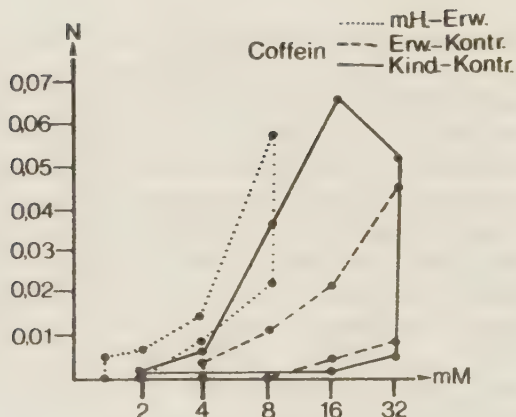


Abb. 17 a Der Streubereich für die Coffein-induzierten Amplituden der Kinderkontrollgruppe (—) ist fast doppelt so groß wie der der Erwachsenen (---) und überdeckt ihn vollständig. Der Streubereich für die Kinder überschneidet den Bereich für die Erwachsenen mit der mH-Anlage (...) bis zu 8 mM Coffein. Nach Britt et.al.1973

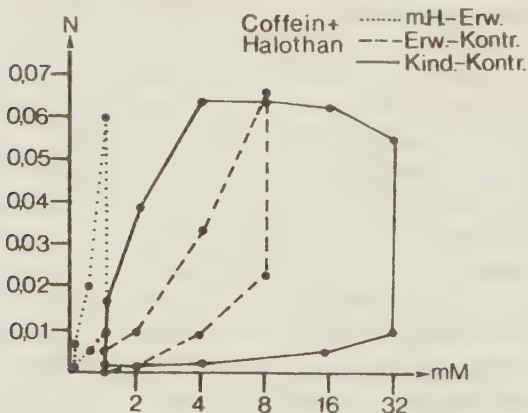


Abb. 17 b Der Streubereich für die Amplitudenmaxima unter Coffein + 1 Vol% Halothan der Kinder (—) ist doppelt so groß wie der der Erwachsenen (---). Der Streubereich der Kinder schließt sich an den der Erwachsenen mit mH-Anlage (...) nach rechts an. Nach Britt et.al. 1973

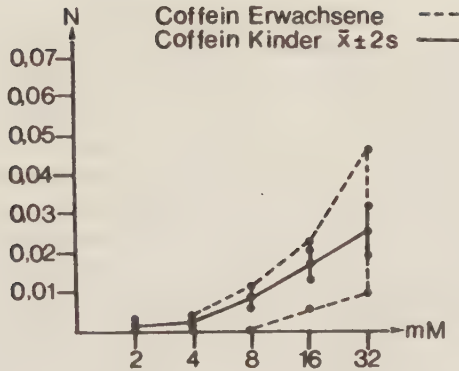


Abb. 18 a Die Dosiswirkungskurve des Mittelwertes und seiner Standardabweichung für die Amplitudenmaxima der Kinderkontrollgruppe unter Coffeinapplikation (—) liegt mitten im Bereich des Feldes der Amplituden der Erwachsenen (---). Nach Britt et.al. 1973

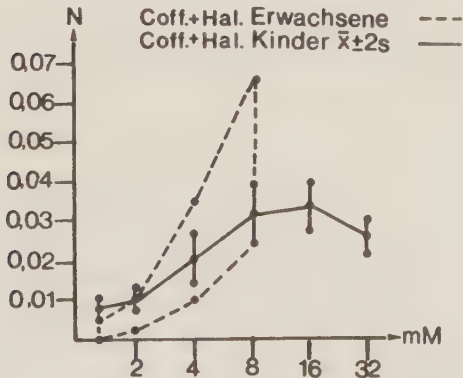


Abb. 18 b Die Mittelwerte der Amplitudenmaxima der Kinderkontrollgruppe unter Coffein + 1 Vol% Halothan-Belastung (—) liegen im unteren Drittel des Streufeldes für die Amplituden der Erwachsenen (---). Die Halothanempfindlichkeit der Kindermuskeln ist im Mittel geringer als die der Erwachsenen. Nach Britt et.al. 1973

Buller et. al. postulierten 1960, daß zur Ausdifferenzierung der Muskulatur ein trophischer Faktor des peripheren Nerven notwendig ist, der entlang dem Axon zum Muskel gelangt (21). Weiterhin wird vermutet, daß die Muskelentwicklung post partum vom Impulsmuster und der Impulsfolge der peripheren Nerven abhängt (41,108). Das Nervensystem ist aber zum Geburtstermin noch nicht ausgereift, d.h., die Myelinisierung der Nerven und der corticospinalen Bahnen ist noch nicht abgeschlossen. Diese Aussagen lassen die Altersabhängigkeit der Kontraktionsversuche verstehen. Es ist anzunehmen, daß der wachsende, sich ausdifferenzierende Muskel unter verschiedenen Einflüssen von Seiten des Nervensystems und des Stoffwechsels möglicherweise mit einer störanfälligen Permeabilitätsänderung der Membranen und Enzymaktivitätsänderungen reagiert. So könnte auch die viel höhere Inzidenzangabe der mH-Anlage im Kindesalter gegenüber dem Erwachsenenalter erklärt werden (6,39,40).

Nach der Geburt nehmen die Muskelfibrillen an Zahl zu und der Faserdurchmesser der Typ-I und Typ-II Faser vergrößert sich in den ersten Lebensjahren erheblich (19,35,80,82,100). Gleichzeitig mit dem Faserdurchmesser steigt die Membrankapazität der Muskelmembranen linear an (80,82,84). Die Hyperplasie der Muskelzellen post partum ist abhängig von isotonischen Muskelübungen (100). Ebenfalls scheint auch die Ausreifung und Neubildung des Sarkoplasmatischen Retikulums und des Tubulär-Systems von isotonischen Kontraktionsübungen abzuhängen (100). Es bleibt zur Zeit allerdings unklar, warum die Altersgruppe der 2-4-jährigen Kinder die geringsten Kontraktionsamplituden im in-vitro-Versuch aufweist.

Vergleicht man die Kontraktionsamplituden der vier Altersgruppen mit denen der Erwachsenen, so stellt man fest, daß die Muskelexcidate der jüngsten Altersgruppe

höhere Amplituden (Abb. 19 a u. b) und die Altersgruppe der 2-4 jährigen Kinder niedrigere Amplituden erreichen als die Erwachsenen (Abb. 20 a u. b). Die Kontraktionsamplituden der 5-6 jährigen (Abb. 21 a u. b) und der 9-14 jährigen Kinder (Abb. 22 a u. b) liegen mitten im Streufeld der Erwachsenen. Die Coffein-Halothan-induzierten Amplituden der ältesten Kinder erreichen jedoch bei den gleichen Coffeinkonzentrationen niedrigere Amplitudenmaxima als die Gruppe der Erwachsenen. In Abb. 23 sind die Mittelwerte der Kontraktionsamplituden der vier Altersgruppen im Vergleich zu den Amplituden der Erwachsenen aufgetragen. Da der Stichprobenumfang für eine statistisch gesicherte Aussage zu klein ist, können die Mittelwerte der Kontraktionsamplituden nur als Tendenz der Empfindlichkeitsunterschiede der vier Altersgruppen angesehen werden.

Das isometrische Kontraktionsmodell ist besonders zur Diagnostik der rigiden Verlaufsform der mH-Anlage geeignet (14,16,17,38,40,46,48,54,60,64,72,73,74,83). Von 6 Kindern, die mit dem dringenden Verdacht der Reaktionsbereitschaft zur mH untersucht wurden, kann ein Mädchen als sichere Trägerin der mH-Bereitschaft angesehen werden. Die histologischen und histochemischen Untersuchungen ergaben bei diesem Mädchen normale Muskelfaserstrukturen mit Kaliberschwankungen der Typ-I und Typ-II Fasern. Die Verteilung der Fasertypen war regelrecht (Tab. 2 vorne).

Bei den 5 übrigen Kindern konnte die Reaktionsbereitschaft zur mH nicht mit der in-vitro Methode nachgewiesen werden. Die histologischen Untersuchungen ergaben hier in zwei Fällen normale Muskelfaserstrukturen, eine postinfektiöse Myositis, eine unspezifische congenitale Myopathie und eine Typ-II Faseratrophie ohne Myopathiezichen.

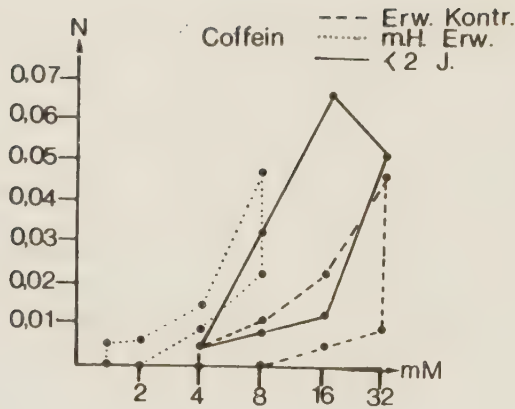


Abb. 19 a

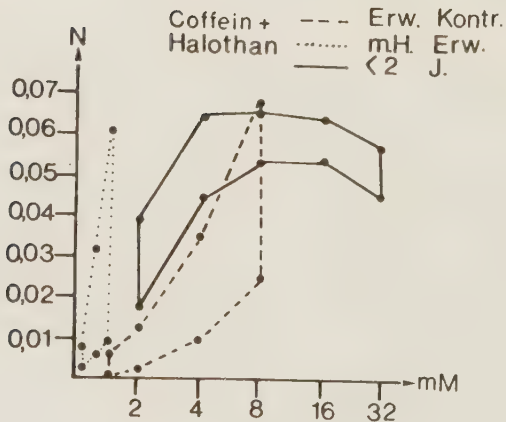


Abb. 19 b Der Streubereich der Amplitudenmaxima unter Coffein-Belastung (Abb. 19 a) bzw. Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 19 b) der jüngsten Altersgruppe (—) liegt zwischen denen der Erwachsenen mit mH-Anlage (....) und der Erwachsenenkontrollgruppe (---). Nach Britt et. al. 1973

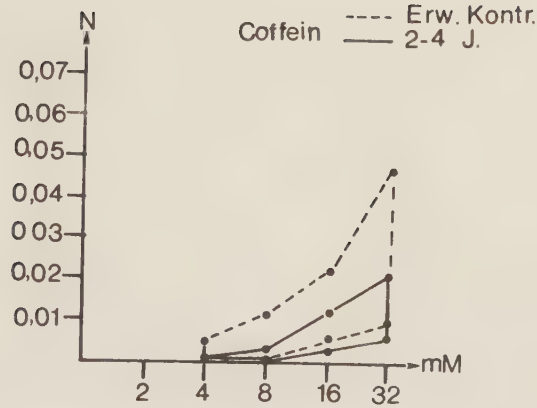


Abb. 20 a

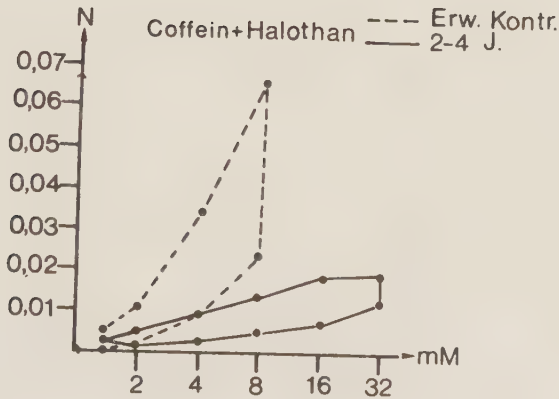


Abb. 20 b Bei den 2-4 jährigen Kindern (—) liegen die Amplitudenmaxima unter Coffein-Belastung (Abb. 20 a) bzw. unter Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 20 b) bei niedrigeren Werten als bei der Erwachsenenkontrollgruppe (---). Nach Britt et.al. 1973. Die Halothanempfindlichkeit der Kindermuskeln ist herabgesetzt.

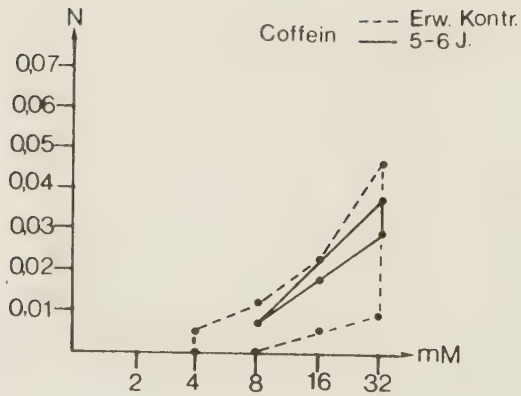


Abb. 21 a

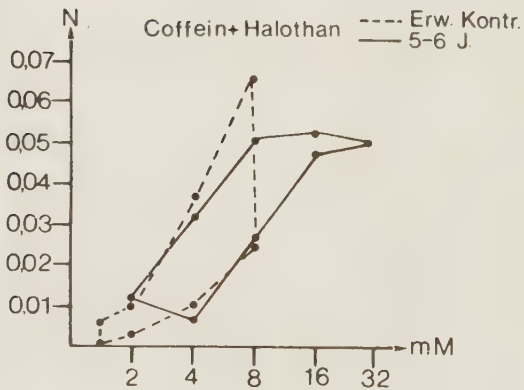


Abb. 21 b Bei den 5-6 jährigen Kindern (—) liegen die Amplitudenmaxima unter Coffein-Belastung (Abb. 21 a) bzw. unter Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 21 b) innerhalb der Amplitudenstrebweite der Erwachsenen (---). Nach Britt et.al. 1973

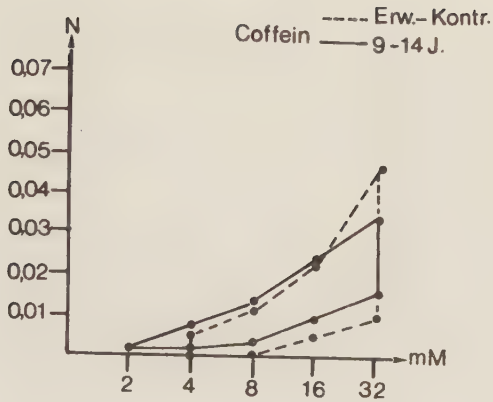


Abb. 22 a

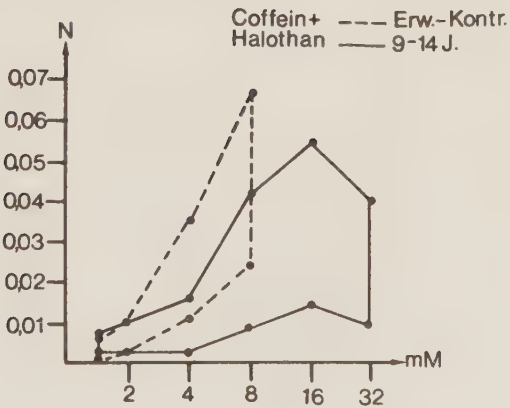


Abb. 22 b Bei den 9-14 jährigen Kindern (—) liegen die Amplituden unter Coffein-Belastung (Abb. 22 a) im Streubereich der Erwachsenen. Nach Britt et. al. 1973. Die Amplitudenmaxima unter Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 22 b) erreichen niedrigere Werte als die der Erwachsenen (---).

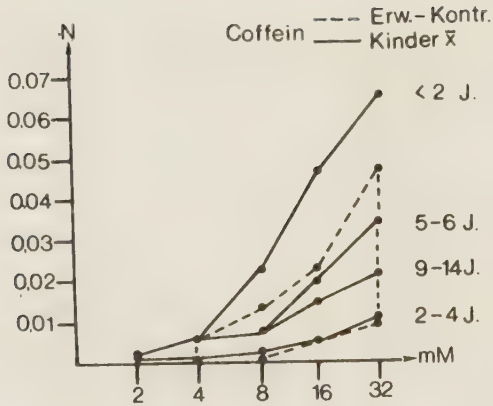


Abb. 23 a

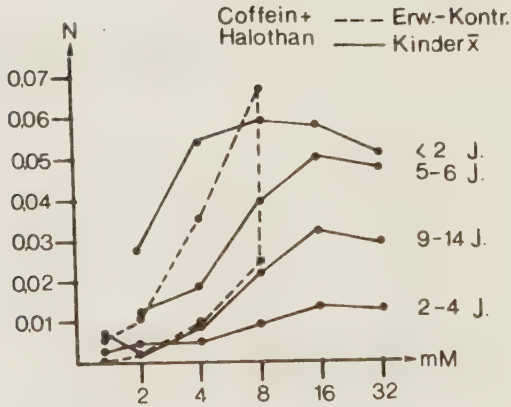


Abb. 23 b Die Mittelwerte für die Coffein-induzierten Amplitudenmaxima (Abb. 23 a) bzw. für die Coffein-Halothan-induzierten Amplituden (Abb. 23 b) der vier Altersgruppen (—) zeigen im Vergleich zu den Werten der Erwachsenen (---) die Empfindlichkeitsunterschiede.

In Abb. 24 sind die 6 Kinder im Alter von 9-15 Jahren mit dem Verdacht der mH-Anlage der Kinderkontrollgruppe der 9-14 Jährigen gegenübergestellt. Es wird deutlich, daß allein ein Mädchen (Pat. 1 in Tab. 2 u. 8) mit ihren hohen Kontraktionsamplituden bis über 10.000 mp (0,100 N) die Reaktionsbereitschaft zur mH hat. Die drei neuromuskulär erkrankten Kinder (Pat. 2, 3 u. 6 in Tab. 2 u. 8) weisen gegenüber ihrer Vergleichsgruppe teilweise erniedrigte Amplitudenmaxima auf. Die 2 Kinder, die normale Muskelfaserstrukturen bei den morphologischen Untersuchungen zeigten, liegen mit ihren Kontraktionsamplituden im Normbereich der Kontrollgruppe (Pat. 4 u. 5). Aus früheren pharmakologischen in-vitro-Untersuchungen mit der gleichen Methode stehen die Ergebnisse weiterer 3 Patienten mit der Anlage zur mH zur Verfügung, die mit den Werten der Literaturangabe für Erwachsene verglichen werden (64,83,17,60). Die Kontraktionsamplituden der 4 Kinder mit der Anlage zur mH sind in Tab. 9 zusammengefaßt. Die Empfindlichkeit der Muskelexcitate der Kinder mit der mH-Anlage ist unter Coffein- bzw. Coffein-Halothan-Belastung im Gegensatz zu den Erwachsenen mit der Reaktionsbereitschaft zur mH geringer ausgeprägt (Abb. 25 a u. b). Die kleineren Muskelexcitate der Kinder mit weniger kontraktilen Elementen könnten für die geringere Empfindlichkeit der Muskelexcitate im in-vitro-Versuch angeführt werden.

Die 4 erwähnten Kinder mit der Anlage zur mH gehören dem Alter nach - 9-15 Jahre - zu der ältesten Kindergruppe. Im Vergleich zu dieser Altersgruppe sind die Amplituden der Kinder mit der mH-Anlage wesentlich höher (Abb. 26 a u. b). Für Kinder mit der Reaktionsbereitschaft zur mH gilt ebenso wie für Erwachsene mit der mH-Anlage, daß eine Belastung mit Coffein- bzw. Coffein-Halothan höhere Kontraktionsamplituden auslöst als bei einer neuromuskulär gesunden Kontrollgruppe. Im Streufeld der Kontraktionsamplituden aller neuromuskulär gesunden Kinder er-

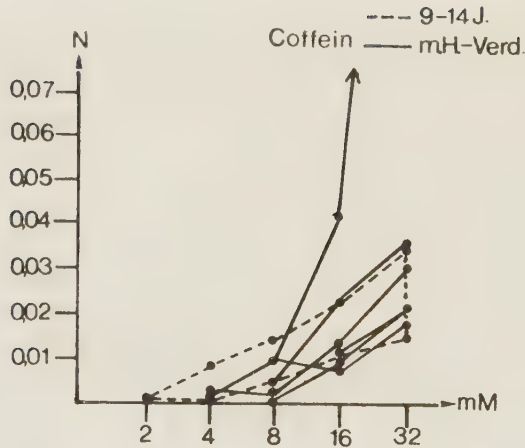


Abb. 24 a

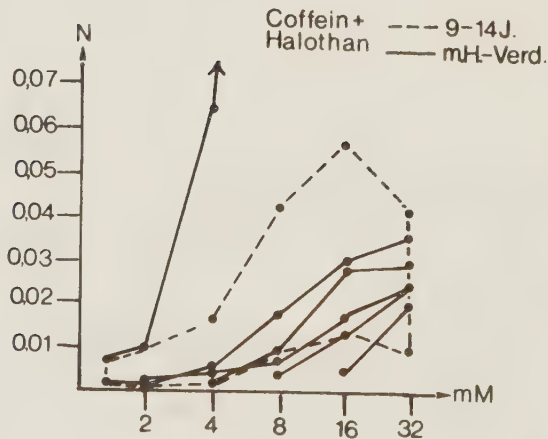


Abb. 24 b Im oberen Bild sind die Dosiswirkungskurven für Kinder mit der Verdachtsdiagnose der mH-Anlage (—) unter Coffein-Belastung und im unteren Bild für die Coffein-Halothan-Belastung dargestellt. Lediglich ein Kind weist ab 16 mM Coffein und 4 mM Coffein + 1 Vol% Halothan höhere Kontraktionsamplituden auf als die Kontrollgruppe der 9-14 jährigen Kinder (---).

Tab. 9 Amplituden von Patienten mit manifester Anlage zur malignen Hyperthermie

		<u>Coffein</u>						<u>Coffein + 1 Vol% Halothan</u>					
Pat.	Geschl.	Alter	2	4	8	16	32 mM	1	2	4	8	16	32 mM
1	w	9;1	-	0,001	0,009	0,042	0,100	N	0,007	0,009	0,063	0,098	0,101 0,090 N
2	m	13;0	-	0,004	0,020	0,055	0,060	N	-	0,047	0,068	0,061 0,063 0,067 N	
3	m	9;0	-	0,014	0,021	0,048	-	N	-	0,020	0,076	-	- N
4	m	15;0	0,025	-	0,039	0,053	-	N	0,029	0,054	0,059	-	- N

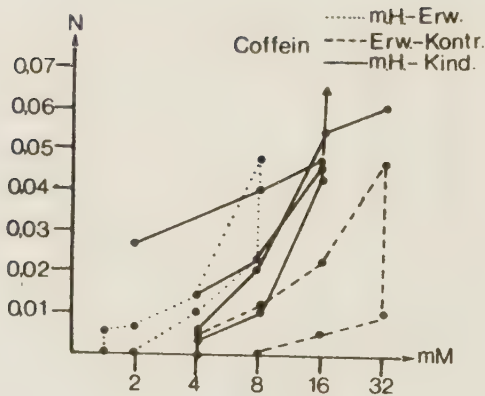


Abb. 25 a

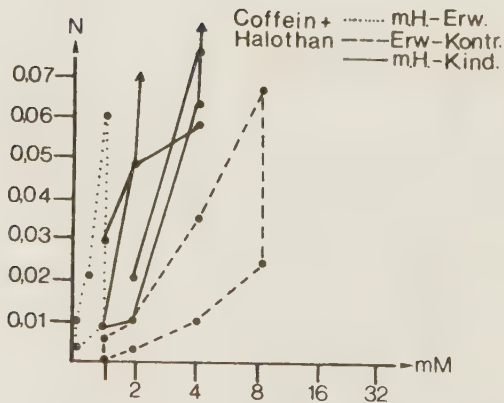


Abb. 25 b Die Muskelexcitate der Kinder mit der mH-Anlage (—) weisen unter Coffein-Belastung (Abb. 25 a) bzw. Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 25 b) kleinere Amplitudenmaxima auf als die Erwachsenen mit der mH-Bereitschaft (...). Gegenüber der Erwachsenenkontrollgruppe (---) reagieren die Kinder mit der Anlage zur mH empfindlicher auf die Applikation der Pharmaka.

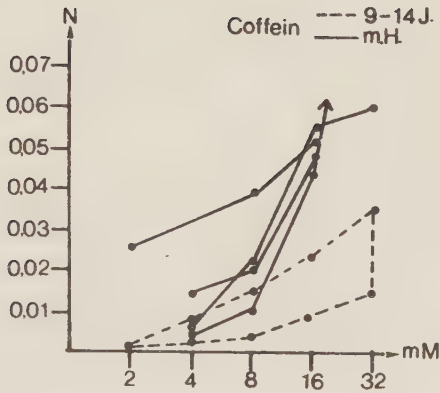


Abb. 26 a

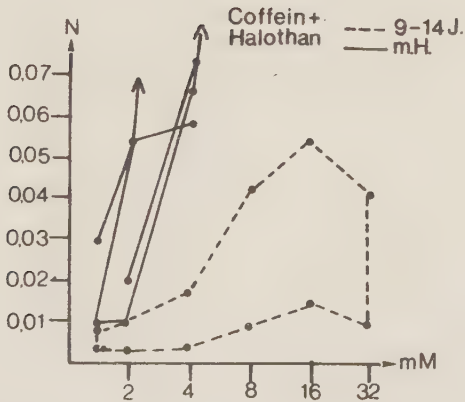


Abb. 26 b Die Kontraktionsamplituden der Kinder mit der mH-Anlage (—) erreichen unter Coffein-Belastung (Abb. 26 a) bzw. unter Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 26 b) höhere Amplitudenmaxima als die 9-14 jährigen Kinder (---).

reichen die Coffein-induzierten Amplituden der Kinder mit der mH-Anlage keine höheren Kontraktionsstärken. Erst die Coffein-Halothan-induzierten Kontraktionsstärken der Kinder mit der mH-Anlage liegen bei höheren Werten als die Vergleichsgruppe aller gesunden Kinder (Abb. 27 a u. b).

Für die Diagnose der mH-Anlage ist deshalb unbedingt erforderlich, beide Pharmaka - Coffein bzw. Coffein + 1 Vol% Halothan - im Kontraktionsmodell zu applizieren und die richtige Kontrollgruppe als Vergleich heranzuziehen, um eine zuverlässige Aussage zu erhalten. Zur Differentialdiagnose müssen dann noch einige Krankheiten der motorischen Einheit wie z.B. die Lipidmyopathie, die Stäbchenmyopathie, die Poliomyelitis acuta anterior und die Polyomyositis abgegrenzt werden (64). Bei diesen Erkrankungen liegen die Coffein-induzierten Kontraktionsamplituden bei niedrigeren Werten, jedoch die Coffein-Halothan-induzierten bei höheren als die Vergleichswerte der mH. Diese Erkrankungen können aber mit den Methoden der Histologie, der Histochemie oder der Elektronenmikroskopie diagnostiziert werden.

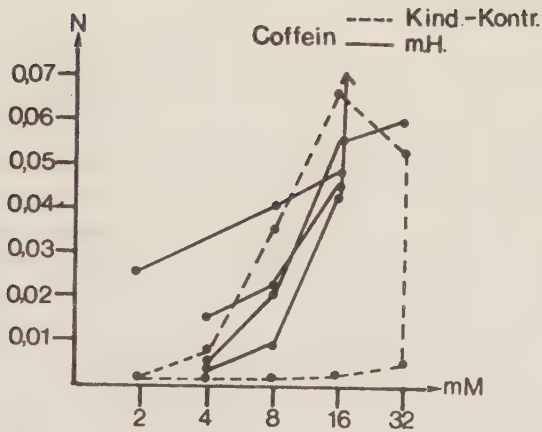


Abb. 27 a

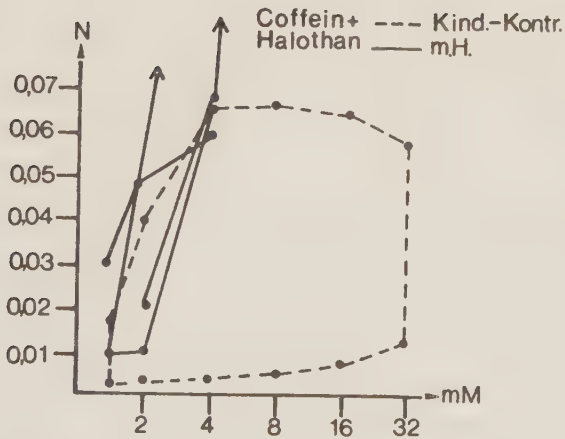


Abb. 27 b Die Kontraktionsamplituden der Kinder mit der mH-Anlage (—) erreichen unter Coffein-Belastung (Abb. 26 a) keine höheren Amplituden und unter Coffein-Halothan-Belastung (Abb. 26 b) erst ab mittleren Coffeinkonzentrationen größere Amplitudenmaxima als die Kontrollgruppe aller gesunden Kinder (---).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur pharmakologischen in-vitro-Untersuchung standen 55 Muskelexcidate von 12 mm Länge und 2-3 mm Durchmesser zur Verfügung. 22 Muskelexcidate, die bei chirurgischen und orthopädischen Operationen entnommen wurden, dienten als gesunde Kontrollgruppe. Das Alter der operierten Kinder lag zwischen 0;6 und 14;0 Jahren. 16 Kinder waren männlichen und 6 Kinder weiblichen Geschlechtes. Diese Kontrollgruppe wurde in vier Altersgruppen eingeteilt: unter 2 Jahre (n = 4), 2-4 Jahre (n = 5), 5-6 Jahre (n = 3) und 9-14 Jahre (n = 10). Bei 14 Kindern der Kinderklinik, 8 Jungen und 6 Mädchen im Alter von 3;0 bis 15;0 Jahren, lag eine neuromuskuläre Erkrankung vor: 1 Duchenne-Aran, 1 Poliomyelitis acuta anterior, 1 Neurofibromatose/Recklinghausen, 1 Myotonia congenita, 1 zentronukleäre Myopathie, 1 Meningomyelozele, 1 unspezifische congenitale Myopathie, 1 offene Diagnose (?), 6 Verdachtsdiagnosen zur mH-Anlage. Das Alter der Kinder mit dem Verdacht zur Reaktionsbereitschaft der malignen Hyperthermie (mH) lag zwischen 9;0 und 15;0 Jahren. Bei 3 Jungen, im Alter von 9;0 bis 15;0 Jahren war die Anlage zur malignen Hyperthermie in früheren Untersuchungen mit der gleichen Methode nachgewiesen worden. Weitere 14 Muskelexcidate von Kindern und 2 von Erwachsenen konnten wegen zu starker Gewebszerstörung nicht in die Schlußanalyse einbezogen werden. Die Muskelexcidate wurden zur isometrischen Kontraktionsmessung in eine mit Human-Krebs-Ringer Lösung gefüllte Kontraktionskammer eingespannt (pH 7,4, 25°C, 25 ml Kammervolumen). Zuerst wurden die Muskelexcidate steigenden Konzentrationen von Coffein (2,4,8,16,32 mM) und dann Coffein (2-32 mM) plus Halothan (1 Vol%) ausgesetzt. Eine Kraftmeßröhre nahm die isometrischen Kontraktionen auf und setzte sie in elektrische Impulse um. Diese wurden verstärkt und von einem Laborflatschreiber aufgezeichnet. Die Vordehnung des Muskels betrug 0,01 Newton (N). Mit einem Reizstromgerät wurde die Muskelmembran in der Spülphase

zwischen den Pharmakaexpositionen elektrisch gereizt und so die Erregbarkeit des Muskels geprüft.

Das Ziel dieser Arbeit war:

1. Die Erfassung von Normwerten mit der pharmakologischen in-vitro-Untersuchung für Kinder ohne neuromuskuläre Erkrankungen.
2. Herauszufinden, ob die Normwerte der Kontraktionsamplituden altersabhängig sind.
3. Die Abgrenzung der Normwerte der isometrischen Kontrakturen im Kindesalter von den aus der Literatur bekannten Werten bei Erwachsenen.
4. Die Erfassung von Kindern mit der Reaktionsbereitschaft zur malignen Hyperthermie mit der in-vitro-Methode.
5. Der Vergleich der Normwerte der Kontraktionsamplituden der gesunden Kindergruppe mit Patienten, die die Anlage zur malignen Hyperthermie haben.

Folgende Ergebnisse konnten mit der pharmakologischen in-vitro-Untersuchung festgestellt werden:

Die isometrischen Kontrakturen sind auch bei den kleinen Muskelexcidaten der Kinder möglich und reproduzierbar. Die Coffein-induzierten Kontrakturen sind konzentrationsabhängig und reversibel.

Halothan vermag die Coffeinwirkung im Kontraktionsmodell zu potenzieren.

Die Pharmaka Procain, Phenytoin und Dantrolene sind über einen membranstabilisierenden Effekt in der Lage, die induzierten Kontrakturen aufzuheben.

Halothanapplikation (1-5 Vol%, 25°-30°C) ohne zusätzliche Anwesenheit von Coffein kann keine Kontraktur auslösen.

Coffein-Halothan-induzierte Kontrakturen erreichen bei 32 mM Coffein + 1 Vol% Halothan oft nicht mehr so hohe Amplituden wie bei mittleren Konzentrationen.

Normwerte bei einer gesunden Kinderkontrollgruppe zeigen Kontraktionsamplituden bei Coffein-Belastung zwischen 0,001 Newton und 0,066 Newton (8 mM Coffein bzw. 16 mM Coffein) und für die Coffein-Halothan-Belastung zwischen 0,016 Newton und 0,066 Newton (1 mM Coffein + 1 Vol% Halothan bzw. 4 mM Coffein + 1 Vol% Halothan).

Die induzierten Kontrakturen der Kinderkontrollgruppe weisen altersabhängige Empfindlichkeitsstufen auf:

1. Gruppe der Kinder jünger als 2 Jahre

Diese weisen die höchsten Kontraktionsamplituden auf, die höher liegen als die der Erwachsenenkontrollgruppe.

2. Gruppe der 5-6 jährigen gefolgt von den 9-14 jährigen Kindern

Beide Altersgruppen liegen im Streubereich der Kontraktionsamplituden der Erwachsenen, lassen sich aber voneinander abgrenzen. Die Coffein-Halothan-induzierten Amplituden der 9-14 jährigen Kinder liegen im unteren Bereich des Streufeldes der Erwachsenen.

3. Gruppe der 2-4 jährigen Kinder

Diese Altersgruppe reagiert mit den niedrigsten Amplituden, die unter dem Reaktionsbereich der Erwachsenen liegen.

Die pharmakologische in-vitro-Untersuchung ist geeignet, Kinder mit der Reaktionsbereitschaft zur malignen Hyperthermie zu erfassen. 6 Kinder mit dem Verdacht zur Anlage der malignen Hyperthermie werden mit dem isometrischen Modell untersucht. Ein Kind kann als Träger der malignen Hyperthermie-Bereitschaft diagnostiziert werden. Die Kontraktionsamplituden dieses Kindes erreichen höhere Werte als die der entsprechenden Kontrollgruppe. Bei den 5 ande-

ren Kindern kann die Anlage zur malignen Hyperthermie nicht nachgewiesen werden.

Ausführliche Untersuchungen lassen bei diesen Kindern folgende Diagnosen erkennen: 2 neuromuskulär gesunde Kinder, 1 unspezifische congenitale Myopathie, 1 Typ-II Faseratrophie ohne Myopathiezeichen und 1 postinfektiöse Myositis. Die Kontraktionsamplituden dieser 5 Kinder liegen im Bereich der Amplituden der Kontrollgruppe.

Zusätzlich zu dem Kind mit dem starken Verdacht der malignen Hyperthermie-Anlage standen 3 manifeste Träger der malignen Hyperthermie-Anlage aus früheren Untersuchungen zur Verfügung.

Diese 4 Kinder mit sicherer Anlage zur malignen Hyperthermie im Alter von 9;0 bis 15;0 Jahren reagieren auf die Coffein- bzw. die Coffein-Halothan-Belastung empfindlicher als die gleichaltrige Kontrollgruppe. Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Fällen der malignen Hyperthermie-Anlage im Erwachsenenalter liegen die Kontraktionsamplituden der 4 Kinder niedriger.

Für die Diagnose der malignen Hyperthermie ist es erforderlich, die Kontraktionen bei Exposition zu beiden Pharmaka zu überprüfen und mit den Werten einer altersentsprechenden Kontrollgruppe zu vergleichen. Erst so ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der Anlage zur malignen Hyperthermie von gesunden Kindern und solchen mit speziellen neuromuskulären Erkrankungen (Poliomyelitis, Polymyositis, Stäbchenmyopathie, Lipidmyopathie, Sklerodermie etc.) möglich.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. I.L. ANDERSON, E.W. JONES
Porcine malignant hyperthermia-effect of dantrolene sodium on in-vitro halothane-induced contraction of susceptible muscle
Anesthesiology 1976, 44, 57-61
2. V.H. AUERBACH, A.M. DIGEORGE, B.W. MAYER, M. HAYDEN, G.G. CARPENTER, L.W. KRUMPERMAN, T.R. TRUTER
Rhabdomyolysis and hyperpyrexia in children after administration of succinylcholine
International Symposium on Malignant Hyperthermia Springfield, Illinois 1973, 30-51
Ch.C. Thomas Publ.
3. J. AXELSSON, S. THESLEFF
Activation of the contractile mechanism in striated muscle
Acta physiol. scand. 1958, 44, 55-66
4. A. AZZI, C.M. SORGATO, C. MONTECUCCO
Effect of calcium ions on the interaction between cytochrome c and the mitochondrial membrane
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion North-Holland Publishing Company 1975, 35-43
5. S. BARTA
The role of mitochondria in the regulation of myoplasmic concentration in smooth muscle
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion North-Holland Publishing Company 1975, 87-94
6. H. BERGMANN, B. BLAUHUT
Maligne Hyperthermie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
7. M.C. BERMAN, J.E. KENCH
Biochemical features of malignant hyperthermia in land-race pigs
International Symposium on Malignant Hyperthermia Springfield, Illinois 1973, 287
Ch.C. Thomas
8. D. BERNHARDT, H. SCHILLER
Maligne Hyperthermie in Allgemeinanästhesie
Anaesthesist 1973, 22, 367-372

9. H. VON BERNUTH, W. MORTIER
Die neuromuskuläre Entwicklung in der Abhängigkeit von
Geburtsgewicht und Menstruationsalter
Mschr. Kinderheilkunde 1971, 119, 285-287
10. C.P. BIANCHI
Pharmacological actions on excitation-contraction
coupling in striated muscle
Federation Proceedings 1968, 27, 126-131
11. C.P. BIANCHI, T.C. BOLTON
Action of local anesthetics on coupling systems in
muscle
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
1967, 157, 388-405
12. A.B. BORLE
Modulation of mitochondrial control of cytoplasmic
calcium activity
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion
North-Holland Publishing Company 1975, 77-86
13. J. BREBNER, J.A. JOZEFOWICZ
Procainamide therapy of malignant hyperthermia-case
report
Canad. Anaesth. Soc. J. 1974, 21, 96-105
14. B.A. BRITT
The aetiology of the hereditary form of malignant
hyperthermia
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975, 7-11
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
15. B.A. BRITT, W. KALOW
Malignant hyperthermia: a statistical review
Canad. Anaesth. Soc. J. 1970, 17, 293-315
16. B.A. BRITT, W. KALOW
Malignant hyperthermia: aetiology unknown
Canad. Anaesth. Soc. J. 1970, 17, 316
17. B.A. BRITT, W. KALOW, A. GORDON, J.G. HUMPHREY
N.B. REWCASTLE
Malignant hyperthermia: an investigation of five
patients
Canad. Anaesth. Soc. J. 1973, 20, 431-466
18. B.A. BRITT, W. KALOW, L. ENDRENY
Effects of halothane and methoxyflurane on rat
skeletal muscle mitochondria
Biochemical Pharmacology 1972, 21, 1159-1169

19. M.H. BROOK, W.K. ENGEL
Childrens' biopsies
Neurology (Minneap.) 1969, 19, 591-605
20. J.B. BRÜCKNER
Klinik der malignen Hyperthermie bei Allgemeinnarkose
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975, 3-6
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
21. A.J. BULLER, J.C. ECCLES, R.M. ECCLES
Interactions between motoneurons and muscles in
respect of characteristic speeds of their responses
J. Physiol. (Lond.) 1960, 150, 417-439
22. E. CARAFOLI
The interaction of Ca^{2+} with mitochondria, with special
reference to the structural role of Ca^{2+} in mitochon-
drial and other membranes
Molecular & Cellular Biochemistry 1975, 8, 133-140
23. E. CARAFOLI, K. MALMSTRÖM, M. CAPANO, E. SIGEL,
M. CROMPTON
Mitochondria and the regulation of cell calcium
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion
North-Holland Publishing Company 1975, 53-63
24. D. DELAIN, J.C. DREYFUS, M.C. MEIENHOFER, D. PROUX,
F. SCHAPIRA, J.P. WAHRMANN
Studies on myogenesis in vitro
Recent Advances in Myology
Excerpta Medica, Amsterdam 1975, 344-350
Ed.: W.G. Bradley, D. Gardner-Medwin, J.N. Walton
25. M.A. DENBOROUGH, X. DENNETT, R.MCD. ANDERSON
Central-core disease and malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1973, 1, 272-273
26. M.A. DENBOROUGH, P. EBELING, J.O. KING, P. ZAPF
Myopathy and malignant hyperpyrexia
The Lancet 1970, May 30, 1138-1140
27. M.A. DENBOROUGH, J.F.A. FORSTER, M.C. HUDSON,
N.G. CARTER, P. ZAPF
Biochemical changes in malignant hyperpyrexia
The Lancet 1970, May 30, 1137-1138
28. M.A. DENBOROUGH, J.F.A. FORSTER, R.R.H. LOVELL,
P.A. MALPESTONE, J.D. VILLIERS
Anaesthetic deaths in a family
Brit. J. Anaesth. 1962, 34, 395-396

29. V. DUBOWITZ
Histochemical studies in developing muscle
Muscle Diseases
Excerpta Medica, Amsterdam 1970, 662-667
Ed.: J.N. Walton, N. Canal, G. Scarlato
30. S. EBASHI, M. ENDO
Calciumion and muscle contraction
Progr. Biophys. Mol. Biol. 1968, 18, 123
31. F.R. ELLIS
Neuromuscular disease and anaesthesia
Brit. J. Anaesth. 1974, 46, 603-612
32. F.R. ELLIS
Differentialdiagnose der malignen Hyperthermie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975, 54-58
33. F.R. ELLIS, J.F. CARPENTER
Mechanism of control of skeletal-muscle contraction
by dantrolene sodium
Arch. Phys. Med. Rehabil. 1974, 55, 362-369
34. F.R. ELLIS, I.M.C. CLARKE, M. MODGILL, S. CURRIE
Evaluation of creatine phosphokinase in screening
patients for malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1975, 3, 511-513
35. G.M. FENICHEL
The B fibre of human fetal skeletal muscle: a study
of fibre diameter size
Neurology (Minneap.) 1963, 13, 219-226
36. G.B. FRANK
Utilization of bound calcium in the action of caffeine
and certain multivalent cations on skeletal muscle
J. Physiol. 1962, 163, 254-268
37. E.E. GATZ
The mechanism of induction of malignant hyperpyrexia
based on in-vitro to in-vivo correlative studies
International Symposium on Malignant Hyperthermia
Springfield, Illinois 1973, 399
Ch. C. Thomas Publ.
38. G. GEBERT
Caffeine contracture of frog skeletal muscle and of
single muscle fibres
American J. of Physiol. 1968, 215, 296-298
39. H. GJENGSTÖ
Die maligne Hyperpyrexie: eine ernsthafte Narkose-
komplikation
Anaesthesist 1971, 20, 299-305

40. H. GJENGSTÖ, A.O. MYKING
Maligne Hyperpyrexie durch Allgemeinanaesthesie mit
möglicher Verbindung zu primärer Muskelkrankheit
Anaesthesist 1971, 20, 306-309
41. T. GORDON, G. VRBOVA
The influence of innervation on the differentiation
of contractile speeds of developing chick muscles
Pflügers Arch. 360, 199, 21 S (1975), Springer-Verlag
1975
42. R.C. GRIGGS, R.T. MOXLEY
Malignant hyperthermia rigidity syndrome
Advances of Neurology
Treatment of Neuromuscular Diseases vol. 17, 203-205
Raven-Press New York 1977
43. F. GULOTTA, B. HELPAP
Histologische, histochemische und elektronenmikro-
skopische Befunde bei maligner Hyperthermie
Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 1975, 367,
181-194
44. G. HALDEMANN, H. SCHILLER
Muskelbiopsische Befunde bei maligner Hyperthermie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975, 12-15
45. M.H. HAN, E.S. BENSON
Conformational changes in troponin induced by Ca^{2+}
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1970, 38, 378
46. D.G.F. HARRIMAN, D.W. SUMNER, F.R. ELLIS
Malignant hyperpyrexia myopathy
Quarterly J. of Medicine, New Series, XLII, 168
1973, 639-658
47. G.G. HARRISON
The prophylaxis of malignant hyperthermia by oral
dantrolene sodium in swine
Brit. J. Anaesth. 1977, 49, 315-317
48. G.G. HARRISON
Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia: a suggested
method of treatment
Brit. Med. J. 1971, 3, 454-456
49. G.G. HARRISON, S.J. SAUNDERS, J.F. BIEBUYCK, D.M. DENT,
V. WEAVER, J. TERBLANCHE
Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia and a method
for its prediction
Brit. J. Anaesth. 1969, 41, 844-855

50. J. HOFMANN, G. REGLING, K. SCHELLNACK, P. BUNTROCK,
M. SCHNEIDER
Maligne Hyperthermie bei Skelettmuskelanomalie und
Dysostose
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1, 1976, 109-120
51. N. IKEMOTO
Ca⁺⁺ binding sites on the ATPase enzyme of the sarco-
plasmic reticulum - their involvement in Ca⁺⁺ trans-
port and regulation of enzyme activity
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion
North-Holland Publishing Company 1975, 289-297
52. R.K.R. INNES, J.H. STRØMME
Rise in serum creatine phosphokinase associated with
agents used in anaesthesia
Brit. J. Anaesth. 1973, 45, 185-190
53. H. ISAACS
High serum creatine phosphokinase levels in asympto-
matic members of the families of patients developing
malignant hyperpyrexia - a genetic study
International Symposium on Malignant Hyperthermia
Springfield, Illinois 1973, 331-338
Ch. C. Thomas Publ.
54. H. ISAACS, M.B. BARLOW
Malignant hyperpyrexia
J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1973, 36,
228-243
55. H. ISAACS, M.B. BARLOW
Malignant hyperpyrexia occurring in a second Johannes-
burg family
Brit. J. Anaesth. 1973, 45, 901-905
56. H. ISAACS, M.B. BARLOW
Central-core disease associated with elevated creatine
phosphokinase levels
S. Afr. Med. J. 1974, 48, 640-642
57. H. ISAACS, M.B. BARLOW
Malignant hyperpyrexia during anaesthesia - possible
association with subclinical myopathy
Brit. Med. J. 1970, 1, 1137
58. H. ISAACS, G. FRERE, J. MITCHELL
Histological, histochemical and ultramicroscopic
findings in muscle biopsies from carriers of the trait
for malignant hyperpyrexia
Brit. J. Anaesth. 1973, 45, 860-868

59. E.W. JONES, T.E. NELSON, M.S. ANDERSON, D.D. KERR,
T.K. BURNAP
Malignant hyperthermia of swine
Anaesthesiology 1972, 36, 42-51
60. W. KALOW
Succinylcholine and malignant hyperthermia
Federation Proceedings 1972, 31, 1270-1275
61. J. KELSTRUP, J. HAASE, J. JØRNI, E. RESKE-NIELSEN,
H.K. HANEL
Malignant hyperthermia in a family
Acta anaesth. scand. 1973, 283-284
62. J. KELSTRUP, E. RESKE-NIELSEN, J. HAASE, J. JØRNI
Malignant hyperthermia in a family: a clinical and
sereological investigation of 139 membes
Acta anaesth. scand. 1974, 8, 58-64
63. J.O. KING, M.A. DENBOROUGH, P.W. ZAPP
Inheritance of malignant hyperpyrexia
The Lancet 1972, febr. 12, 365-370
64. W. MORTIER, R. KLOFAT
Pharmakologische in-vitro-Untersuchung bei neuromusku-
lären Erkrankungen im Kindesalter
Excerpta medica 1977, 427, 196-197
65. D. LA COUR, P. JUUL-JENSEN, E. RESKE-NIELSEN
Malignant hyperthermia during anaesthesia: a neuro-
physiological and neuropathological follow up study
of a patient and his family
Acta anaesth. scand. 1971, 15, 299-317
66. D. LA COUR, P. JUUL-JENSEN, E. RESKE-NIELSEN
Central and peripheral mechanism in malignant hyper-
thermia
International Symposium on Malignant Hyperthermia
Springfield, Illinois 1973, 380-386
67. G.A. LANGER
Heart: Excitation-contraction coupling
Ann. Rev. Physiol. 1973, 35, 55-86
68. A.L. LEHNINGER
Bioenergetics
New York W.A. Benjamin Inc. 1965
69. A.L. LEHNINGER
Mitochondria and calcium ion transport
Biochem. J. 1970, 119, 129-138

70. A. LOYFER, R.O. CHRISTIANSEN, H. STEENSLAND
Energy-linked ion translocation in submitochondrial particles
I. Ca^{++} accumulation in submitochondrial particles
J. Biol. Chem. 1969, 244, 4422
71. H.C. LÜTTGAU, H. OETLIKER
The action of caffeine on the activation of the contractile mechanism in striated muscle fibres
J. Physiol. 1968, 194, 51-74
72. A.J. MCCOMAS
Malignant hyperthermia
Neuromuscular Function and Disorders
Butterworths 1977, 184-187
73. R.W.F. MOULDS, M.A. DENBOROUGH
A study of the action of caffeine, halothane, potassium chloride and procaine on normal human skeletal muscle
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 1974, 1, 197-209
74. R.W.F. MOULDS, M.A. DENBOROUGH
Procaine in malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1972, 4, 526-528
75. R.W.F. MOULDS, M.A. DENBOROUGH
Identification of susceptibility to malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1974, 2, 245-247
76. R.F.W. MOULDS, M.A. DENBOROUGH
Biochemical basis of malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1974, 2, 241-244
77. R.F.W. MOULDS, A. YOUNG, D.A. JONES, R.H.T. EDWARDS
A study of the contractility, biochemistry and morphology of an isolated preparation of human skeletal muscle
Clinical Science and Molecular Medicine 1977, 52, 291-297
78. W.F.H.M. MOMMAERTS, K. VEGH, E. HOMSHER
Activation of phosphorylase in frog muscle as determined by contractile activity
J. of General Physiology 1975, 66, 657-669
79. J.E. MOREL, I. PINSET-HÄRSTRÖM
Ultrastructure of the contractile system of striated skeletal muscle and the progresses of muscular contraction
Biomedicine 1975, 22, 88-96

80. W. MORTIER
Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen im Kindesalter
Bedeutung elektrodiagnostischer und histologisch-enzym-
histochemischer Untersuchungen
Habilitationsschrift 1971, Düsseldorf
81. W. MORTIER, R. MORTIER
Maligne Hyperthermie: Histologische, histochemische
und elektronenoptische Befunde
Fortschritte in Erkennung und Behandlung der Muskel-
krankheiten
Symposium in Hinterzarten, May 1974
Gutenbergdruckerei Freiburg i.B. 1974
82. W. MORTIER, D. KARCH
Serienstimulationen bei gesunden Kindern
Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromus-
kulären Synapse
Ed.: G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker, K. Schimrigk
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977, 83-88
83. W. MORTIER, J. NOTH
Pharmakologische in-vitro-Untersuchungen am Skelett-
muskel bei Myopathien und Maligner Hyperpyrexie
Fortschritte der Myologie
3. Symp. des wissenschaftlichen Beirates, Mai 1976
Deutsche Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankhei-
ten eV", Freiburg i.B.
84. S. NAKAJIMA, A.L. HODGKIN
Effect of diameter on the electrical constants of frog
skeletal muscle fibres
Nature (Lond) 1970, 227, 5262
85. T.E. NELSON, E.W. JONES, J.H. VENABLE, D.D. KERR
Malignant hyperthermia of poland swine
Anaesthesiology 1972, 36, 53-66
86. W.H. NOBLE, D. MCKEE, B. GATES
Malignant hyperthermia with rigidity successfully
treated with procainamide
Anaesthesiology 1973, 39, 450-451
87. E. OZAWA, K. HOSOI, S. EBASHI
Reversible stimulation of muscle phosphorylase b kinase
by low concentrations of calcium ions.
J. of Biochemistry 1967, 61, 531-533
88. R. PERKINS, M.H. WILLIAMS
Effect of caffeine upon muscular endurance of females
Medicine and Science in Sports 1975, 7, 221-224

89. H.J. PETER, J. ZAPF, E.R. FROESCH, E. BOGENMANN
Kreatin-Phosphokinase und ihre Isoenzyme im Serum von
Patienten mit maligner Hyperthermie
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 91, 1975, 47-52
90. PRAXIS KURIER NR. 14
Maligne Hyperthermie durch Membrandefekt
April 1974
91. R. PURSCHKE, M. ZINDLER
Maligne Hyperthermie: Klinik und Therapie einer lebens-
bedrohlichen Narkosekomplikation
Chirurg 1974, 45, 472-476
92. E. RESKE-NIELSEN, A. HARMSSEN, J. HAUGAARD
Modified technique of muscle biopsy
Acta Path. Microbiol. Scand. 1969, 77, 578
93. E. RESKE-NIELSEN, J. HAASE, J. KELSTRUP
Malignant hyperthermia in a family
The ultrastructure of muscle biopsies of healthy members
Act. Path. Microbiol. scand. Sect. A 1975, 83, 651-660
94. E. RESKE-NIELSEN, J. HAASE, J. KELSTRUP
Malignant hyperthermia in a family
The neurophysiological and light microscopical study
of muscle biopsies of healthy members
Act. Path. Microbiol. scand. Sect. A 1975, 83, 645-650
95. T.J. RINK, P.F. BAKER
The role of the plasma membrane in the regulation of
intracellular calcium
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion
North-Holland Publishing Company 1975, 235-241
96. J.H. SATNIK
Hyperthermia under anaesthesia with regional muscle
flaccidity
Anesthesiology 1969, 30, 472-474
97. A. SCARPA
Kinetics and energy-coupling of Ca^{++} transport in
mitochondria
E. Carafoli et.al.
Calcium Transport in Contraction and Secretion
North-Holland Publishing Company 1975, 65-75
98. H.H. SCHILLER, W.G. P. MAIR
Ultrastructural changes of muscle in malignant hyper-
thermia
J. of neurol. sciences 1974, 21, 93-100

99. E. SCHMID, A. ALDER
Anaesthesie-induzierte maligne Hyperthermie
Anaesthesist 1971, 20, 310-311
100. C.R. SHEAR
Myofibril proliferation in developing skeletal muscle
Recent Advances in Myology
Excerpta Medica, Amsterdam 1975, 364-373
Ed.: W.G. Bradley, D. Gardner-Medwin, I.N. Walton
101. W.H. STARKWEATHER, E.K. ZSIGMOND, G.S. DUBOFF, K.FLYNN
Creatine phosphokinase isoenzyme patterns in a
malignant hyperthermic family
International Symposium on Malignant Hyperthermia
Springfield, Illinois 1973, 339-349
Ch.C. Thomas Publ.
102. G.E. STROBEL, C.P. BIANCHI
An in-vitro model of anaesthetic hypertonic hyper-
pyrexia, halothane-caffeine-induced muscle contractions
Anaesthesiology 1971, 35, 465-473
103. C.A. SULEMANA, R. SUCHENWIRTH
Topische Unterschiede in der enzymhistologischen Zu-
sammensetzung der Skelettmuskulatur
J. of. neurol. Sciences 1972, 16, 433-444
104. D.E.A. THOMPSON, J.A. TALLACK
Coexistent muscle disease and malignant hyperpyrexia
International Symposium on Malignant Hyperthermia
Springfield, Illinois 1973, 309-318
Ch.C. Thomas Publ.
105. A. TONSA, H. BRÜCKE
Maligne Hyperthermie mit Muskelrigidität in Narkose
Anaesthesist 1971, 20, 312-315
106. J. TOOP
The histochemical development of human skeletal
muscle and its motor innervation
Recent Advances in Myology
Excerpta Medica, Amsterdam 1975, 322-329
Ed.: W.G. Bradley, D. Gardner-Medwin, J.N. Walton
107. B. TSCHIRREN
Der Narkosezwischenfall
Hans Huber Verlag Bern Stuttgart Wien 2. A 1976
108. G. VRBOVA
The effect of motoneurone activity on the speed of
contraction of striated muscle
J. Physiol. (Lond) 1963, 169, 513-526

109. J.K. WANG, E.A. MOFFITT, J.W. ROSEVEAR
Oxidative phosphorylation in acute hyperthermia
Anesthesiology 1969, 30, 439-442
110. H. WEBER, R. HERZ
The relationship between caffeine contracture and
the effect of caffeine on reticulum
J. Gen. Physiol. 1968, 52, 750-759
111. W.D. WILCOX, F. FUCHS
The effect of some local anaesthetic compounds on
sacro-tubular calcium transport
Biochem. Biophys. Acta 1969, 180, 210-212
112. R.D. WILSON, R.J. NICHOLS, T.E. DENT, C.R. ALLEN
Disturbances of the oxidative phosphorylation mechanism as a possible etiological factor in a sudden unexplained hyperthermia occurring during anaesthesia
Anesthesiology 1966, 27, 231-233
113. K. ZINGANELL, F.H. KREUTZ, R. SUCHENWIRTH
Enzymveränderungen, Myoglobininurie und Muskelnekrosen nach maligner Hyperthermie
Z. prakt. Anästh. 1972, 7, 161-167
114. E.K. ZSIGMOND
Vererbung der malignen Hyperthermie und Veränderungen der Kreatin-Phosphokinase
Anaesthesiologie und Wiederbelebungs 91, 1975, 42-47
115. E.K. ZSIGMOND, W.H. STARKWEATHER, G.S. DUBOFF, K. FLYNN
CPK and malignant hyperthermia
Anaesth. Analg. 1972, 51, 220

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Mortier für die Themenstellung und die Betreuung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den Operateuren der chirurgischen und orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf für ihre hilfreiche Unterstützung.

Ferner sei den Schwestern und den medizinisch-technischen Assistentinnen der neuropädiatrischen Ambulanz der Universitätskinderklinik für ihre Hilfe und ihren Zuspruch gedankt.

Lebenslauf

Am 25.7.1953 wurde ich als drittes von vier Kindern der Eheleute Rudolf Blumberg, geb. am 22.2.1921 und Gertrud Blumberg, geb. am 7.4.1921, in Dünebusch/Altenkirchen geboren.

Nach fünfjähriger Volksschulzeit von 1960 bis 1965 an zwei Schulen in Siegen, besuchte ich das Städtische Gymnasium zu Siegen. Hier legte ich 1973 das Zeugnis der Reife ab.

Zum Wintersemester 1973 begann ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf. Hier legte ich 1976 die ärztliche Vorprüfung ab. 1977 bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Das Wintersemester 1978/79 ist mein elftes Fachsemester der Medizin.

